

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

867

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène-Pierre ROYER

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 13 juin 1917, à Paris

-3 DEC 1945

Présentée et soutenue publiquement le 1945

LA VITAMINE B₂ ET SES CARENCES

Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses
humaines

Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

-3 DEC 1895

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **ROYER.**

Prénoms : **Eugène-Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

ROYER (Eugène-Pierre). — La vitamine B₂ et ses carences. Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses humaines. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 92 p. + 1 pl. h.-t.

(Th. méd. (Et.), *Paris*, 1945,
N°.....)

2

ROYER (Eugène-Pierre). — La vitamine B₂ et ses carences. Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses humaines. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 92 p. + 1 pl. h.-t.

(Th. méd. (Et.), *Paris*, 1945,
N°.....)

3

ROYER (Eugène-Pierre). — La vitamine B₂ et ses carences. Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses humaines. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 92 p. + 1 pl. h.-t.

(Th. méd. (Et.), *Paris*, 1945,
N°.....)

4

ROYER (Eugène-Pierre). — La vitamine B₂ et ses carences. Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses humaines. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 92 p. + 1 pl. h.-t.

(Th. méd. (Et.), *Paris*, 1945,
N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène-Pierre ROYER

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 13 juin 1917, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1945

LA VITAMINE B₂ ET SES CARENCES

Contribution clinique à l'étude des Aribosflavinoses
humaines

Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... BAUDOUIN

ASSESEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Assistance Médico-sociale.....	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales.....	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique.....	P.-VALLÉRY-RADO.
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VILLARET.
Cliniques obstétricales.....	VINCENT (C.)
	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique.....	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	SÈNÈQUE.
Clinique de la Tuberculose.....	LOEPER.
Clinique urologique.....	TROISIÈRE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N...
Histologie.....	LIAN.
	CHAMPY.

Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	CORDIER.		GARCIN.
	N...		DE GENNES.
	DELARUE.		HAGUENAU.
Anatomie pathologique	M ^{lle} GAUTHIER.		LELONG.
	VILLARS.	Médecine générale.....	LENÈGRE.
Bactériologie.....	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		MOLLARET.
	AMELINE.		MOUQUIN.
	FÈVRE.		SOULIÉ.
	FUNCK-BRENTANO	Médecine légale.....	DESOILLE.
	MÉNÉGAUX.		DIGONNET.
Chirurgie générale...	PATEL.	Obstétrique.....	LACOMME.
	SICARD.		SUREAU.
	N...		N...
	N...	Ophthalmologie.....	RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Histologie.....	BULLIARD.	Parasitologie.....	LAVIER.
Hydrologie.....	N...	Parasitologie coloniale.	N...
Hygiène.....	N...	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
	BARIÉTY.	Pharmacologie.....	M ^{lle} J. LÉVY.
	BERNARD (Ét.).		N...
	BOULIN.	Physiologie.....	RICHE
Médecine générale....	BROUET.		N...
	CACHERA.	Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
	COSTE.	Thérapeutique.....	TURPIN.
	DELAY.	Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	N...	Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. JUSTIN-BESANÇON

Professeur d'Hydrologie à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a
guidé de ses précieux conseils. En témoignage de
mon très respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET

Externat en premier et internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOLLARET

MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE

MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR DONZELOT

Puissent-ils trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MES AUTRES MAÎTRES

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BOURGEOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CACHERA

MONSIEUR LE DOCTEUR FAUVERT

MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE

MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUÉZY

AUX DOCTEURS BARDIN, BASSET, CORNET, GERBEAUX,
MALLET, MANDE, MOUTIER, RABAUD, RICHON, THIEFFRY

LA VITAMINE B₂ ET SES CARENCES

Contribution clinique à l'étude des Ariboflavinoses humaines

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses vitamines décrites en ces dernières années, la vitamine B₂ est maintenant bien connue. Son identification à la riboflavine ; sa parenté avec le *ferment jaune* de WARBURG et CHRISTIAN ; son rôle important dans la respiration cellulaire sont classiques. La « vitamine d'utilisation des substances énergétiques » décrite par Mme RANDOIN et SIMONNET a pris ainsi dans les esprits une signification biologique beaucoup plus précise. On est en général avisé également de l'existence des *avitaminoses B₂ animales* expérimentales, en particulier de celles du rat parfois aussi de celles du chien, du porc et du poulet.

Mais il faut avouer que jusqu'à une date récente, les médecins n'ont guère soupçonné que la carence en riboflavine pouvait avoir chez l'homme une traduction clinique, tout au moins sous forme d'*avitaminose pure*. On connaissait toutefois, depuis quelques années, son rôle accessoire dans la symptomatologie de la pellagre et de la sprue. Ainsi, A. GIROUD, dans une revue générale de la *Presse médicale* consacrée aux vitamines du groupe B, écrivait-il en 1940 : « Il y a peu de données sur les insuffisances B₂ chez l'homme, puisqu'il n'en existe pratiquement pas à l'état pur. Il est vraisemblable, par contre, qu'elles ont leur part dans les manifestations de la pellagre et du béri-béri, où le manque de B₂ est certain ». En 1941, le Professeur POLONOVSKI affirmait dans son *Précis de Biochimie médicale* : « Il n'existe pas chez l'homme d'avitaminose B₂ spontanée pure, mais il est probable que la carence en lactoflavine participe à la constitution du tableau clinique du béri-béri et de la pellagre ». En 1942, dans son livre sur les « Besoins Alimentaires du nourrisson », le Professeur agrégé TURPIN, écrivait : « Les besoins de l'homme en vitamine B₂ ne sont pas connus, car l'avitaminose B₂ pure qui permettrait de les mesurer, n'a jamais été observée. »

Cependant dès 1938, SEBRELL et BUTLER faisaient connaître aux Etats-Unis la symptomatologie de l'ariboflavine humaine. De nom-

breuses observations en furent publiées aux Etats-Unis et en Chine. En France, l'enquête de GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE et celle menée par notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON, témoignent dès 1942 de ce souci de rechercher les avitaminoses B₂ humaines. Les articles de GOUNELLE, une conférence du Professeur agrégé F. P. MERKLEN sur les vitamines B, faite à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu sous l'égide du Professeur FIESSINGER ; enfin, une conférence du Professeur JUSTIN-BESANÇON faite à la clinique médicale du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, à l'hôpital Bichat, font connaître en France les signes de l'ariboflavinose humaine.

Toutefois, il faut avouer que cette nouvelle maladie de la nutrition apparaît comme rare, beaucoup plus que d'autres avitaminoses telles la pellagre et le rachitisme. Elle existe cependant et nous voulons précisément rapporter dans cette thèse les premières observations françaises que nous avons pu étudier dans le service de notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON.

Notre but est de faire une *revue générale* sur la riboflavine et les ariboflavinoses animales et humaines à l'occasion de ces 3 observations. Peut-être aiderons-nous ainsi à diagnostiquer plus facilement cette carence et du même coup, à la guérir. Nous voudrions également attirer l'attention sur certaines qualités pharmacodynamiques de la riboflavine, qui permet en dehors de toute carence B₂ nettement caractérisée des succès thérapeutiques indéniables. Nous rapporterons à ce sujet deux observations de CHEILITE angulaire au cours de syndromes de PLUMMER et VINSON, guérie par la riboflavine. Nous pensons que de nouvelles études élargiront le domaine de la riboflavine et de ses carences ; puisse notre travail avoir un peu participé à cette étude.

Comme l'écrit le Professeur JUSTIN-BESANÇON dans un article récent consacré aux « avitaminoses nouvelles » : « L'étude de nouvelles avitaminoses vient de nous montrer qu'il y a encore un gros travail en perspective pour les cliniciens soucieux d'élargir le champ de la pathologie ces carences... En clinique, nous savons encore très mal reconnaître ces déficiences. C'est donc au chevet des malades, par une analyse chaque jour approfondie de leur sémiologie confrontée avec les acquisitions de la physiologie et de la biochimie que nous pourrons étendre dans des proportions que nous ne soupçonnons guère aujourd'hui la clinique des états carentiels ».

HISTORIQUE

L'histoire de la découverte de la riboflavine et des troubles qu'entraîne sa carence est un bel exemple de l'aide qu'apportent au progrès de la pathologie humaine la chimie biologique et la physiologie animale. Contrairement, en effet, à l'ordre suivi pour le béri-béri et la pellagre, maladies décrites et connues bien avant les facteurs B_1 et PP., la description clinique de l'aribo flavinose humaine n'a été possible qu'après la réalisation de l'avitaminose B_2 animale et l'identification de cette vitamine à la riboflavine. On peut dire ainsi que la connaissance pathogénique de l'aribo flavinose a précédé sa connaissance clinique. On sait les échelons successifs du long travail ayant abouti à l'isolement de cette nouvelle maladie carentielle : découverte du groupe B. : dissociation des groupes B_1 et B_2 ; enfin, fractionnement du groupe B_2 et découverte des ferments jaunes et des flavines. Il n'est pas inintéressant de suivre ce travail d'analyse auquel ont coopéré chimistes, physiologistes et médecins, travail qui a abouti à l'édification de ce nouveau chapitre de pathologie de la nutrition.

Chose assez singulière, les recherches sur la vitamine B_2 ne sont parties d'aucune idée préconçue. C'est en partant d'études sur le béri-béri que Mme RANDOIN et H. SIMONNET ont été amenés à découvrir l'existence d'un facteur d'utilisation des substances énergétiques. De son côté, c'est après une longue série d'études sur les pigments jaunes, les flavines, important par leur rôle oxydo-réducteur, que KUHN a assimilé la riboflavine à la vitamine B_2 . Enfin, c'est en poursuivant l'étude clinique de la pellagre et de ses manifestations nicotino-résistantes que SEBRELL et BUTLER ont décrit les signes cliniques de l'aribo flavinose humaine et réalisé l'aribo flavinose humaine expérimentale.

Ainsi, au début, la vitamine B_2 n'a pas d'histoire propre. Elle prend naissance à deux sources différentes.

La première de ces sources, est l'étude de l'avitaminose B, en général.

En 1897, un médecin hollandais, d'un établissement pénitentiaire de Java, EIJKMANN, décrit la polynévrite aviaire et la rattache

à la carence d'une substance contenue dans le son du riz, carence responsable, en pathologie humaine, du béri-béri.

WEIL et MOURIQUAND reproduisent de telles polynévrites aviaires avec une alimentation exclusive à l'aide d'autres graines décortiquées. En 1912, Casimir FUNCK obtient un corps, qu'il appelle vitamine, et qui guérit la polynévrite expérimentale et qu'il retrouve à haute dose dans la levure de bière. En 1914, MAC COLLUM et DAVIS, qui avaient déjà identifié le facteur « A », isolent un facteur « B » hydrosoluble qu'on confond bientôt avec la vitamine de FUNCK.

Mais dès ce moment, un facteur « B » paraît complexe. Les deux propriétés attribuées par Mac COLLUM et DAVIS au facteur « B » : croissance du jeune rat, action antipolynévritique, peuvent être facilement dissociées suivant les extraits utilisés et les animaux sur lesquels on expérimente. Le rat est plus sensible à la carence du principe de croissance, le pigeon à la carence du principe anti béri-béri. Les céréales contiennent surtout ce dernier facteur ; la levure de bière, le premier.

Dès 1924, Mme RANDOIN et H. SIMONNET par leurs études physiologiques, distinguent nettement un facteur d'utilisation nutritive, et un facteur anti-névritique. En 1926, GOLDBERGER et LILLIE distinguent le facteur B_1 , thermolabile anti-névritique correspondant à la vitamine de FUNCK, et le facteur B_2 , thermostable, nécessaire à la croissance et à l'entretien du rat, pouvant être assimilé à un facteur hydrosoluble, découvert dans le petit lait désalbuminé par OSBORNE et MENDEL en 1914-1915. A cette période également, SMITH et HENDRICK opposent un facteur thermo-labile B_1 et un facteur B_2 thermostable.

En fait, ce facteur B_2 , comme on l'appelle en Europe, ou vitamine G comme il souvent désigné aux Etats-Unis (SURE), apparaît bientôt comme moins simple que GOLDBERGER ne l'a décrit. Des confusions se produisirent. Par exemple, outre le trouble de la croissance GOLDBERGER et LILLIE observaient chez leurs animaux des troubles conjonctivaux et oculaires et une dermatite alopecique symétrique. Ils assimilent alors par erreur cette vitamine B_2 à la vitamine antipellagreuse. Dès 1928, Mme RANDOIN et LECOQ insistent sur l'existence d'un facteur B_3 , d'utilisation cellulaire, thermo et alcalinostable. Ainsi, il apparaissait bien que ce facteur B_2 ou G représentait en fait un groupe de vitamines qu'il convenait de dissocier.

Ce furent les biochimistes qui, à ce moment, éclaircirent la question en précisant la nature chimique de plusieurs éléments de ce « complexe B_2 », en particulier du facteur de croissance du rat.

La seconde source, en effet, d'où découle la connaissance de la vitamine B_2 est l'étude des phénomènes d'oxydo-réduction.

L'étude du pigment jaune du lait est très ancienne. Dès 1784,

SCHOEFF le décrit. BLYTH, en 1879, obtient ce pigment sous forme concentrée, semblable à un liquide résineux, rouge orange et le baptise « lactochrome ». BLEYER et KALLMANN furent ensuite les premiers chimistes à étudier l'isolement et l'identification de ce pigment dans le blanc d'œuf.

De leur côté, étudiant les propriétés respiratoires de la levure de bière, WARBURG et CHRISTIAN isolent de celle-ci, en 1932 un ferment de haute importance pour la respiration cellulaire, qu'en raison de sa couleur, ils appellent *ferment jaune*. En 1932, 1933, BANGA et SZENT, GYORGY, ELLINGER et KOSCHARA, KUHN, P. GYORGY et WAGNER-JAUREGG isolent de divers produits naturels (foie, muscles, reins, urine, plantes) et singulièrement du blanc d'œuf et du petit lait, des pigments jaunes hydrosolubles, fluorescents en jaune vert en solution aqueuse, les *flavines*. THEORELL démontre que le ferment jaune de WARBURG est composé d'une protéine et d'un acide flavine-phosphorique, démontrant ainsi le rôle oxydo-réducteur de ces flavines. KUHN d'une part, KARRER d'autre part, font la synthèse de ces flavines, démontrent leur identité et établissent leur structure chimique qui les font baptiser ultérieurement *riboflavines*.

C'est à KUHN et à ses collaborateurs P. GYORGY et WAGNER-JAUREGG que revient le mérite d'avoir synthétisé à ce moment les recherches des vitaminologistes et celles des biochimistes en apportant un élément qui allait simplifier considérablement la question de la vitamine B₂. Il montre l'égale distribution des pigments jaunes et de la vitamine B₂ dans l'organisme, ainsi que les propriétés vitaminiques de la lacto-flavine sur la croissance du jeune rat. Il assimile alors vitamine B₂ et riboflavine.

La vitamine B₂ était isolée, synthétisée, bien connue au point de vue chimique. Son étude tant biologique que clinique allait aboutir à des résultats précis.

La première conséquence des travaux de KUHN, jointe aux résultats obtenus par d'autres biochimistes pour d'autres vitamines, fut de clarifier grandement la nosographie du complexe B₂.

Cet ancien groupe de vitamines thermostables et hydrosolubles, CHICK au XVI^e Congrès de Physiologie de Zurich, en 1938, le définissait comme formé de la riboflavine, de la vitamine *anti-pellagreuse* (PP) assimilée en 1938, par ELVEHJEM à l'acide nicotinique et à son amide, de la vitamine B₆ ou adermine dont la synthèse devait être réalisée en 1939 par STILLER, HARRIS et KUHN, sous forme d'un dérivé de la pyridine, la pyridoxine, enfin du « filtrat-factor », facteur résiduel des extraits hépatiques après épuisement des autres vitamines. Plus récemment, ce « filtrat-factor » ainsi du reste que le « Chick anti-dermatitis-factor » du poulet et l'« antigray-hair factor » du rat, a été assimilé en 1940 à la suite des travaux de JUKES, WOOLY, WAISMANS, MICKELSEN et ELVEHJEM, et surtout de Roger J. WILLIAMS à un dérivé de

TABLEAU I.

Place de la Riboflavine parmi les vitamines du groupe B.

Nom		Ferment	Nom chimique	Espèce	Carence	
Thermolabile	B ₁	Cocarboxylase	Thiamine (aneurine)	Homme oiseaux	Béri-Béri Polynévrites	
	B ₃			Pigeon	Croissance	
	B ₄			Pigeon Rat	Polynévrite	
	W		Diphospho- nucléotides ?	Rat	Hémorragies Chute des poils	
Thermostable	Adsorbable	B ₂	Ferment jaune glyoxalase, etc.	Riboflavine	Homme Rat	Ariboflavinose Croissance
			D-acido-amino- désaminase			
		PP	Codéhydrases I et II	Acide adénylique	Homme	Pellagre
				Amide nicotinique (niacine)	Homme Chien	Pellagre Black-Tongue
					Rat	Equilibre du poids
		B ₅			Rat	Acrodynie
		*B ₆		*Pyridoxine (adermine)	Rat	
	B ₇			Rat	Troubles intestinaux	
	U			Poulet	Croissance	
	Filtrat	Filtrat factor (Bw et Bx)	Acide panthé- nique	Rat	Croissance	
		Factor antigray (Bx)		Rat	Pelage	
		Chick's antidermatitis factor		Poulet	Dermatite	
antianémique	Facteur de Castle			Homme	Anémie de Biermer	
	M			Rhesus	Agranulocytose	
	Facteur anti- mégalo-cytaire de Wiles et Stewart			Rhesus	Anémie mégalo-cytaire	

* La vitamine H de Gyorgi, quoique liposoluble, est habituellement rattachée au groupe B. Elle prévient la séborrhée du rat. Pour certains elle agit comme facteur d'épargne du B₆.

l'alamine : l'*acide pantothénique*. En 1940 également, SPIES, HIGHTOWER et HUBBARD ont été amenés à faire reconnaître un rôle vitaminique à l'*acide adénylique*, élément entrant dans la constitution des *code shydrogénases* avec l'acide nicotinique et dans celle de la *d-acidoaminodésaminase* avec la riboflavine elle-même.

Ainsi la riboflavine apparaît comme appartenant à une série de corps chimiquement assez dissemblables, mais ayant des fonctions d'oxydo-réduction importantes. Il est intéressant de bien les connaître tous. Les carences humaines sont le plus souvent complexes. L'ariboflavinose est souvent noyée dans un tableau clinique où les symptômes de carence en autres vitamines de ce même groupe notamment en vitamines PP, prédominent.

Pour éviter les confusions nées de l'emploi des termes vitamines B₂, B, complexe B₂ etc., le « Council on Pharmacy and Chemistry of the American Médical Association » a proposé, en 1937, de substituer définitivement le terme de riboflavine à B₂ ou B. Il a été approuvé par l'American Society of Biological Chemists et l'American Institute of Nutrition. Cependant, certains encore persistent à l'appeler vitamine B₂ ou G.

La seconde conséquence des découvertes des biochimistes sur les flavines et de l'isolement de la riboflavine fut de préciser les ariboflavinoses expérimentales et de décrire les ariboflavinoses humaines.

Les physiologistes, en effet, nous l'avons vu, avaient bien décrit les troubles de croissance du rat (BOURQUIN et SHERMANN, Mme RANDOIN) et divers troubles cutanés et oculaires (GOLDBERGER et LILLIE), mais l'avitaminose expérimentale ainsi obtenue était un syndrome multicarentiel complexe. Désormais, la riboflavine identifiée, les régimes purent être mieux définis. L'épreuve thérapeutique, de guérison des troubles par la riboflavine put être employée.

Ainsi fut précisée l'ariboflavinose du rat : troubles de croissance ; signes cutanés (GYORGY et LINDHOLM, CHICK) ; signes oculaires (DAY ; BESSEY et WOLBACH). ZIMMERMANN, puis LILLIE et SEBRELL décrivent en 1934, l'ariboflavinose du chien. En 1937, JUKES, puis MORRIS, celle du poulet et en 1939, HUGHES, celle du porc.

Ces travaux ont montré les différences de réaction profonde des différentes espèces animales à la carence riboflavinique. Elles ont permis de mieux interpréter les symptômes observés chez l'homme.

Les cliniciens, en effet, grâce au progrès réalisé par les biochimistes et les physiologistes, décrivent les symptômes de l'ariboflavinose humaine.

Certes, rétrospectivement, il apparaît que certains cliniciens avaient déjà depuis longtemps attiré l'attention sur des syndromes d'origine carentielle différents de la pellagre franche : STANNUS (1912 et 1936), MOORE (1930-1937), LANDOR et PALLISTER (1935). L'interprétation

exacte de ces faits n'était pas possible à ce moment. D'autre part, dès 1935, DANN, SPIES, FOUTS SEBRELL et HUNT, SYDENSTRICKER montraient que la riboflavine restait sans action sur la pellagre humaine comme sur la « Black-tongue » du chien.

Mais, après la découverte d'ELVEHJEM, SEBRELL et BUTLER remarquent que l'acide nicotinique guérit la pellagre en laissant des manifestations résiduelles oculaires et cutanées. Ils réalisent chez 18 femmes une ariboflavinose humaine expérimentale qui reproduit des manifestations voisines des précédentes. Tous ces troubles guérissent par l'administration de riboflavine.

Depuis, des cas spontanés furent observés dans plusieurs pays, en particulier aux Etats-Unis par SYDENSTRICKER et par JOLIFFE et leurs collaborateurs, en Chine, par H. C. HOU. En Espagne, pendant la guerre civile, Marquès BLASCO (1940), JIMENEZ-GARCIA et GRANDE-CORIAN (1940) ont observé des carences complexes où existaient des signes d'ariboflavinose. Les travaux cliniques les plus récents et les plus intéressants sont les recherches de SYDENSTRICKER et de ses collaborateurs sur les manifestations oculaires de l'ariboflavinose. Parmi divers symptômes, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, picotements, ils démontrent que le signe le plus spécifique est l'injection cornéenne. Ce signe devient un des éléments les plus précieux du diagnostic précoce de l'avitaminose B₂ (1940). Enfin, en 1941, E. MEULENGRACHT et JOERGEN BICHEL ont rapproché les chéilites de certaines hémopathies (syndromes de Plummer-Vinson) des chéilites ariboflaviniques et ont réussi à les guérir par la riboflavine.

En France, quelques travaux importants ont paru depuis 1942, sur la clinique de l'ariboflavinose.

Une enquête a été menée par GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE dans des milieux divers à alimentation insuffisante et déséquilibrée ainsi que sur des milieux d'endémie pellagreuse : les résultats ont été négatifs, aucun accident clinique d'ariboflavinose n'a été retrouvé par ces auteurs. Une seconde enquête a été menée par notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON dans son service hospitalier et à sa consultation externe ; dans les premières années de guerre, aucun résultat n'a été donné par cette enquête. Cependant, en 1944, nous avons eu l'occasion, étant son interne, d'observer avec lui dans son Service trois cas d'ariboflavinose humaine spontanée, premières observations françaises de cette maladie. Nous les rapporterons dans ce travail ainsi d'ailleurs que deux observations de syndrome de Plummer-Vinson avec chéilite angulaire guérie par la riboflavine.

Dans une conférence faite en 1943 dans le Service du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, notre Maître, le Professeur JUSTIN-BESANÇON faisait un exposé d'ensemble sur l'ariboflavinose et en particulier sur ses signes cliniques. Antérieurement, en 1940, FONTAINE et ANNE RAFFY publiaient un ouvrage sur la vitamine B₂ en particulier sur ses

propriétés physiques, chimiques et biologiques. Ces deux travaux sont les plus importants publiés en France sur la question de la vitamine B₂.

A l'occasion des observations cliniques qu'il nous a été permis d'analyser, il nous paraît utile de faire une revue générale de nos connaissances sur les ariboflavinoses humaines et de rappeler les faits les plus importants concernant la riboflavine elle-même et les ariboflavinoses expérimentales.

LA RIBOFLAVINE

Nous avons vu la suite de travaux qui, depuis l'extraction du lactochrome par BLYTH, en 1879, avait conduit à l'isolement des flavines. Bientôt les différentes flavines connues : lactoflavines (KUHN), ovo-flavines (P. GYORGY et WAGNER-JAUREGG), hépatoflavines (STERN), maltoflavines furent reconnues avoir la même structure physique. On les désigne sous le nom de riboflavine.

Propriétés physiques et chimiques de la riboflavine.

I. — Structure chimique.

La riboflavine ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) dérive de l'isoalloxazine. Celle-ci comporte trois noyaux condensés. Le cycle I est un cycle benzénique. Le cycle III est un noyau hexagonal hétérocyclique à deux atomes d'azote en position méta. Ces deux cycles sont unis par l'intermédiaire de deux atomes d'azote, base du cycle II. Le cycle benzénique est diméthylé en 6 et 7. Un atome d'azote du cycle intermédiaire supporte en position 9 une chaîne latérale hydroxylée comprenant trois fonctions alcool secondaires et une fonction alcool primaire, chaîne dérivée d'un pentose : le *d-ribose*. Ainsi la structure chimique de la riboflavine est parfaitement définie. C'est la 6-7-diméthyl-9-d-ribityl-benzo-isoalloxazine.

II. — Préparation.

La préparation par *extraction* de produits naturels se pratique encore. Les techniques d'extraction sont nombreuses et reposent habituellement sur l'adsorption par une terre à foulon suivie d'une élution par divers solvants : eau, alcool, pyridine en particulier.

La *synthèse* a été effectuée par KUHN, par réaction des orthodiamines monosubstituées à l'azote sur l'alloxane, en solution acide et par KARRER en préparant des o-amino-benzènes et en les combinant à l'alloxane. Cette dernière méthode a un bien meilleur rendement que la première.

III. — Propriétés physiques.

La riboflavine est une substance cristallisant en aiguilles jaune orangé. Parmi ses propriétés physiques, nous ne retiendrons que celles qui sont intéressantes au point de vue biochimique ou qui sont utiles au dosage de la vitamine B₂.

Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique, la pyridine : elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme et les graisses.

Elle est absorbable par la terre à foulon, mais beaucoup moins que la thiamine, ce qui permet, par l'emploi des terres à faible pouvoir absorbant, de les isoler.

Son pouvoir colorant en jaune, en solution aqueuse est considérable et peut servir même en solution très diluée à son dosage colorimétrique. Le groupe chromophore de la substance est le noyau isoalloxazine.

La fluorescence en vert jaune nette de ses solutions en lumière solaire et plus encore en lumière ultra-violette, est intense pour les pH de 3 à 9. La fluorescence minima en solution aqueuse est maxima quand le solvant est la pyridine. Cette propriété peut également être utilisée pour le dosage de la riboflavine.

Son potentiel d'oxydo-réduction est fortement négatif :

$$Eo' = - 0,185 \text{ pour pH } 7 \text{ à } 20^{\circ}.$$

D'après WURMSER, c'est là un potentiel voisin de celui où fonctionnent en anaérobiose les cellules animales ou végétales produisant de l'alcool ou de l'acide lactique. La flavine libre serait dans ce cas le biocatalyseur indispensable.

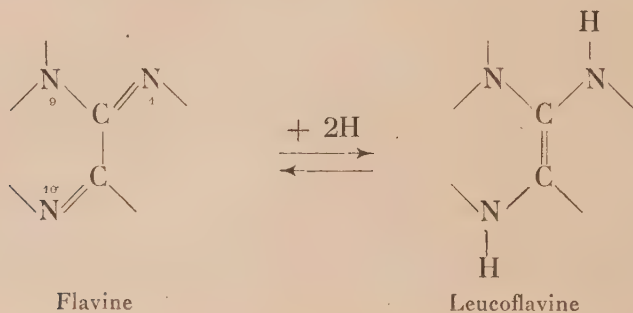
IV. — Propriétés chimiques.

Nous ne décrivons parmi les propriétés chimiques de la riboflavine que celles qui sont intéressantes du point de vue biologique. Elles sont au nombre de trois : action de la lumière, action des réducteurs, estérification.

Sous l'action de la lumière, la riboflavine est transformée. En milieu alcalin, la chaîne latérale d-ribityl est remplacée par un groupe méthyl, donnant ainsi naissance à la lumiflavine, qui, en solution chloroformique, a une fluorescence jaune verte. En milieu neutre ou acide, la disparition de la chaîne latérale et la mutation du noyau isoalloxazine en alloxazine aboutit à la formation du lumichrome dont la fluorescence est bleue en solution chloroformique. Ce lumichrome est le type d'une série de substances retrouvées dans la rétine et les écailles de certains poissons, dans la levure, dans le corps jaune.

Lumiflavine et lumichrome semblent à peu près dépourvues de propriétés vitaminiques. La lumière inactive donc la vitamine B₂.

En second lieu, sous l'action du réducteur, la riboflavine se transforme en un leucodérivé qui contient 2 H supplémentaires et a perdu une double liaison de son groupement chromophore.



L'important est que cette réaction est immédiatement et très facilement réversible par simple agitation à l'air ce qui est le propre des catalyseurs d'oxydo-réduction. Nous verrons que cette propriété joue un rôle fondamental en physiologie cellulaire.

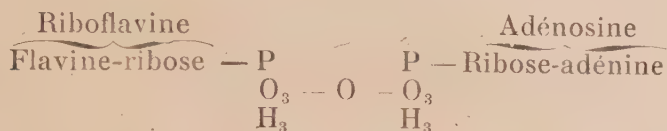
Enfin, reste la propriété d'estérification. En présence d'acide phosphorique la riboflavine s'estérifie par l'intermédiaire de la fonction alcool primaire de la chaîne latérale. Elle donne alors naissance à l'ester ou *acide-riboflavine-phosphorique*.

THEORELL a montré, fait fondamental, que le ferment jaune décrit par WARBURG et CHRISTIAN était composé d'une molécule d'acide riboflavine-phosphorique unie à une protéine. Cette dernière est liée d'une part, à l'acide phosphorique : d'autre part, à l'atome d'azote en position 3 du noyau isoalloxazine. La dialyse du ferment jaune contre l'acide chlorhydrique 0,02 N permet d'isoler ces divers éléments. La protéine, absolument spécifique, qui entre dans sa constitution est riche en lysine, en arginine, en histidine et en groupements SH libres. A l'inverse, on a pu resynthétiser le ferment jaune à partir de ses éléments. Le ferment jaune, infiniment plus répandu chez les êtres vivants que la riboflavine libre, a, au point de vue physico-chimique, deux avantages sur elle. Il est beaucoup *plus stable* : avantage dû, semble-t-il, à la phosphorylation. En outre, son potentiel oxydo-réducteur est moins négatif, se situant aux environs de $E_0' = -0,06$ V, potentiel plus voisin de celui du fonctionnement de la cellule normale. A côté du premier ferment jaune, décrit en 1932 par WARBURG et CHRISTIAN, les biochimistes ont décrit toute une série possible de ferments dérivés de la riboflavine. Ainsi WARBURG et CHRISTIAN estiment-ils à l'heure actuelle qu'il existe au moins cinq *ferments jaunes* différents de celui qu'ils ont primiti-

vement décrit, par le nombre de molécules d'acide phosphorique et la nature des groupes protidiques associés.

KARRER, FREI et MEERWEIN, en 1935, ont découvert un dinucléotide formé de riboflavine phosphorylée et d'adénosine phosphorylée unies par leurs acides phosphoriques.

d-amino-acido-désaminase.



On voit que ce corps se rapproche beaucoup par sa constitution chimique de la *catalhydrase I* si importante dans la respiration cellulaire, qui a la même formule générale mais où la lactoflavine (vitamine B₂) est remplacée par l'amide nicotinique (vitamine PP). Jaune rougeâtre, fluorescent, non lié à une protéine, ce corps se trouve surtout dans les cellules rénales. Ce ferment est habituellement appelé la *d-amino-acido-désaminase*. D'après STRAUB, CORRAN et GREEN, il serait identique également à la *diaphorase*.

Enfin, la *xanthoxydase* de CORRY et GREEN l'*alaninedéhydrase*, la *glyoxalase*, l'*aldehydo oxydase* du foie seraient également des ferments jaunes, la riboflavine entrant dans leur constitution.

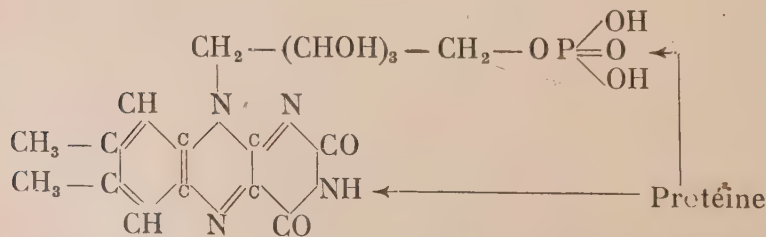
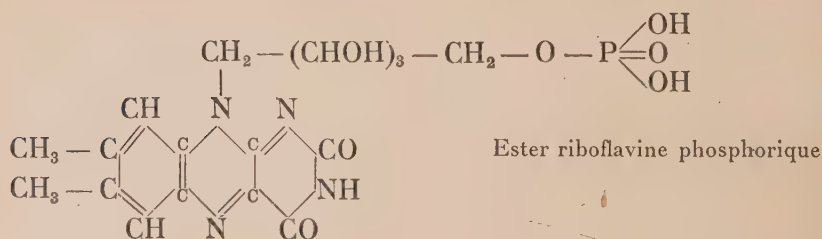
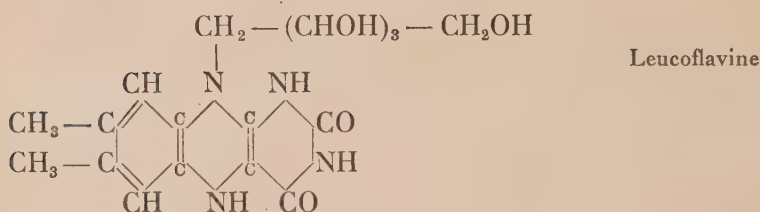
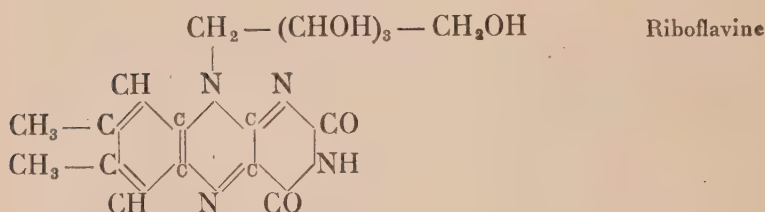
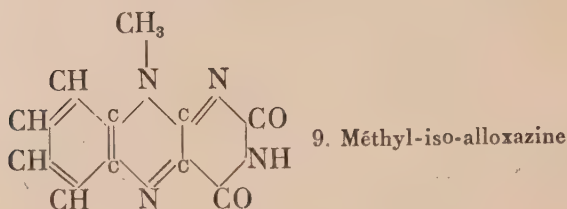
En résumé, le rôle oxydo-réducteur de la riboflavine, rôle lié aux deux azotes et aux deux doubles liaisons est fondamental au point de vue biologique. L'ester riboflavine phosphorique conserve cette propriété. Il est le groupement prosthétique d'un certain nombre de ferments. Par union avec une protéine spécifique, il gagne de la stabilité, une spécificité certaine, et un potentiel oxydo-réducteur moins négatif et plus en rapport avec le rH cellulaire normal. La riboflavine apparaît donc comme une pro-vitamine, les ferments jaunes ayant le rôle vitaminique proprement dit, qui est intimement lié à leurs propriétés fermentaires. La vitamine B₂ s'assimile ainsi à d'autres vitamines du groupe B, en particulier à la *thiamine* dont l'ester phosphorique est la *cocarboxylase* et à l'amide nicotinique qui entre dans la constitution des 2 *co-ferments* de WARBURG ou co-déhydrases 1 et 2, également par l'intermédiaire d'un pentose et d'une phosphorylation.

V. — Dosage de la riboflavine.

Les méthodes biologiques de dosage de la vitamine B₂ sont au nombre de trois. La première prend pour test la croissance d'un jeune rat blanc soumis à un régime privé de riboflavine : c'est la méthode la plus

TABLEAU II.

Constitution chimique de la riboflavine et de ses dérivés.



Ferment jaune de Warburg et Christian

courante qui a abouti à la notion d'unité SHERMANN-BOURQUIN, sur laquelle nous reviendrons. La *seconde* (JUKES) utilise le test de croissance du poulet qui a abouti à la définition d'une unité poulet. La *troisième* (SNELL et STRONG) utilise le test de développement des cultures de *Bacillus casei* et de *Bacillus Lactis acidi*, développement pour lequel la riboflavine est indispensable.

Les méthodes *physicochimiques* plus simples et plus rapides, ne sont pas sans inconvénients. La plupart dosent en même temps que la riboflavine d'autres pigments jaunes sans pouvoir vitaminique. D'une façon générale, la technique de dosage comporte un temps d'extraction par dissolution ou absorption et un temps de dosage qui comporte un examen colorimétrique ou fluorimétrique. Nous donnerons le principe de trois des méthodes de dosage pour montrer les résultats qu'on en peut attendre.

La méthode d'Emmerie. — Le temps d'extraction comporte : dissolution dans l'alcool aqueux, une concentration dans le vide et un lavage à l'éther, une oxydation permanganique, une absorption sur franconite, une élution par la pyridine-méthanol-eau, enfin une nouvelle oxydation et une filtration. Le temps de dosage consiste en une mesure photométrique de la couleur de la riboflavine. LUNDE, KRINGSTADT et OLSEN ont rendu plus précis ces dosages en faisant deux mesures photométriques, l'une en milieu réduit, l'autre en milieu oxydé ; la différence entre les deux résultats donne le taux de la riboflavine.

La méthode de Kuhn et Wagner-Jauregg, comporte la transformation de la riboflavine en lumiflavine par irradiation en milieu alcalin ; l'extraction chloroformique de la lumiflavine ; le dosage fluorimétrique de celle-ci. Malheureusement, cette technique très simple entraîne des pertes importantes.

La méthode de von Euler et Adler, comporte une extraction à l'alcool aqueux, une centrifugation ; un lavage au chloroforme suivi d'une décantation, une oxydation permanganique et une addition d'eau oxygénée. Après filtration, le dosage se fait par fluorimétrie, par comparaison avec des étalons de flavines ou de fluorescéines.

Des méthodes voisines essentiellement fondées sur la fluorescence, permettent la détection cytochimique de la vitamine B₂. Enfin, on peut arriver à doser séparément flavines libres et ferments jaunes par dialyse, flavines libres et flavines phosphoriques par leur différence de solubilité dans l'alcool benzylique.

Telles sont ces méthodes qui donnent des résultats plus rapides que les méthodes biologiques ; malheureusement, si on en croit les résultats assez divergents publiés parfois elles peuvent être sujettes à des erreurs assez considérables du fait d'une part, de la destruction d'une partie de la riboflavine au cours des opérations d'extraction et d'autre part, du dosage concomitant de pigments jaunes et fluores-

cents sans pouvoir vitaminique. Aussi ne sont-elles pas encore entrées dans la pratique pour le diagnostic de l'ariboflavinose chez l'homme.

Signalons cependant que récemment, AXELROD, SPIES et ELVEHJEM ont proposé pour le diagnostic de l'ariboflavinose une *épreuve de surcharge*, rappelant l'épreuve employée pour le diagnostic des avitaminoses C. Ils administrent 200 microgrammes par jour de riboflavine et dosent celle-ci dans l'urine. Normalement, le sujet non carencé rejette de 30 à 40 % de la quantité absorbée. Toute rétention anormale est en faveur d'une carence. Bien entendu, le sujet doit être par ailleurs à un régime fixe contenant des quantités connues de riboflavine. Rappelons à ce sujet que l'élimination urinaire normale chez un homme non privé est, d'après STRONG de 700 à 800 gammas.

Propriétés biologiques de la riboflavine.

Ainsi, chez les animaux supérieurs, la riboflavine existe sous deux formes. La *riboflavine libre*, s'observe seule au niveau de la rétine où elle remplit peut-être un rôle important dans la vision crépusculaire. On la trouve dans d'autres organes : foie, rein, par exemple, en équilibre avec les ferments jaunes. *Les ferments jaunes* semblent être la forme d'utilisation habituelle de la riboflavine : flavo-phosphoprotéine, d-acido-désaminase, diaphorase, xanthine, déshydrase, etc... Ils sont dans l'organisme en quantité beaucoup plus importante que la riboflavine libre. Ainsi, d'après VERZAR, les 19^e 20^e de l'hépatoflavine sont à l'état de ferment jaune.

I. — Métabolisme de la riboflavine dans l'organisme.

Le métabolisme de la vitamine B₂ est intéressant à considérer. Sa déviation pouvant être à l'origine de phénomènes de carence sans que l'apport réel de vitamines par l'alimentation soit déficient. Ce sont les carences potentielles ou conditionnées.

Etudié notamment par KUHN, ce cycle de la riboflavine peut être ainsi interprété. La *synthèse* de la vitamine est effectuée par des bactéries, des levures, des champignons et diverses plantes : orge, avoine, petits pois (VON ELLER-DAHL). Elle se trouve en tous cas *très répandue* tant dans le règne végétal où elle joue sans doute chez les plantes vertes le rôle d'une diastase, que dans le règne animal. Ainsi les aliments en contiennent des quantités appréciables. La riboflavine ingérée avec ses aliments est en partie libre, en partie combinée. Cette partie combinée est libérée d'une part par la *cuisson* des aliments, d'autre part, par l'action du *suc gastrique* acide, une chlorhydrie gastrique normale étant nécessaire au clivage des ferments

jaunes. Ce fait est d'importance car seule la riboflavine libre est absorbée par l'intestin. Dans le lait, nourriture exclusive du jeune organisme, la vitamine B₂ est à l'état de riboflavine libre. L'absorption de celle-ci se fait au niveau de l'intestin grêle. La phosphorylation se fait probablement par un double processus. D'abord au niveau de l'intestin grêle, comme l'ont montré RUDY avec des extraits glycéérinés d'intestin de rat et, HUBNER et VERZAR avec des poudres d'intestin de rat, de chat et de porc. Cette estérification semble également une réaction cellulaire générale. P. GYORGY a montré que l'action de la vitamine B₂ sur la croissance du rat était indépendante de la voie d'introduction orale ou parentérale, et de la forme : libre ou estérifiée. Cette phosphorylation s'effectue sous l'influence des phosphatases organiques. VERZAR a montré par toute une série d'expériences la nécessité de l'intégrité des glandes cortico-surrénales pour que cette estérification s'effectue normalement. Ce rôle de la cortine dans la transformation de la riboflavine en ferment jaune souligne une fois de plus l'étroit rapport existant entre vitamines, hormones et ferments. Enfin, la copulation de l'ester-riboflavine-phosphorique avec la protéine spécifique se produirait semblait-il dans le foie. Ainsi resynthétisé en ferment jaune, la riboflavine peut être utilisée par l'organisme. Il semble bien en effet, que l'action vitaminique est due au ferment jaune, la riboflavine se comportant plutôt comme une provitamine.

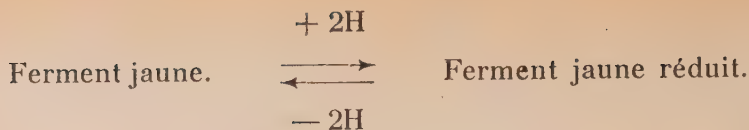
Pour en terminer, avec ce métabolisme de la riboflavine dans l'organisme animal ou humain, ajoutons que l'excrétion de la riboflavine se fait par les urines (NEUWEILER), les fèces (VIVANCO) et également comme l'ont montré récemment CORNBLIET, KIRCH, BERGLIN et SOLOMON, par la sueur. Il semble que la majeure partie s'élimine par les fèces, fait dont il faut tenir compte dans les épreuves de surcharge du type de celle décrite par AXELROD et SPIES.

L'étude de ce métabolisme montre que toute une série de facteurs : hypochlorhydrie gênant le clivage des ferments ; diarrhée ou troubles intestinaux perturbant l'absorption par l'intestin grêle ; troubles de la phosphorylation, peuvent entraîner des carences en vitamine B₂.

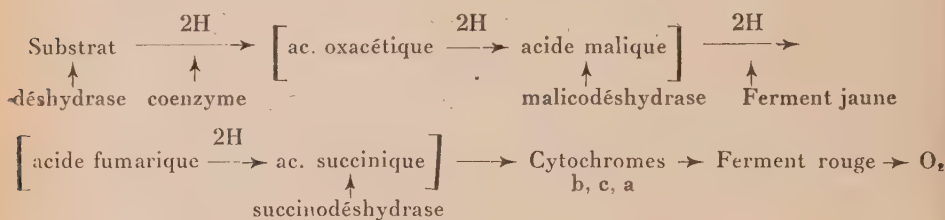
II. — Le ferment jaune et son rôle respiratoire.

D'après WURMSER, le potentiel d'oxydo-réduction du ferment jaune est celui des équilibres électriques de la cellule en aérobiose. C'est ce qui explique le rôle respiratoire important du ferment jaune. Il intervient à la fois comme transporteur d'hydrogène et comme tampon d'oxydo-réduction.

Il est un transporteur d'hydrogène grâce à la réaction réversible portant sur les deux azotes et les deux doubles liaisons du noyau isoaloxazine.



On admet, d'une façon générale que l'intervention du ferment jaune dans la respiration cellulaire se place entre le système déshydrogénant ayant pour principal élément les déshydrases nicotiques et le système oxydant dont les principaux éléments sont les cytochromes. D'une façon plus précise, sa place actuellement admise depuis les travaux de WARBURG, de WIELAND, de KEILIN et de SZENT-GYORGY est donnée par le tableau ci-contre :



Ainsi dans cette longue chaîne, utilisée habituellement par l'organisme, le ferment jaune intervient entre les deux systèmes de diacides organiques. Cependant dans certaines conditions, cette chaîne peut être raccourcie. Ainsi, en cas de tension faible en oxygène, le ferment jaune peut réduire directement le cytochrome (THEORELL). L'oxygène moléculaire peut, d'autre part, réoxyder parfois complètement le ferment jaune. Enfin, dans certains cas, celui-ci peut recevoir directement l'hydrogène du coenzyme nicotinique, le double système des diacides décrit par SZENT-GYORGY, n'intervenant pas. Par ailleurs, DIXON et ELIOTT, puis KISH enfin GOUREVITCH ont démontré formellement que la *respiration résiduelle* de la cellule qui subsiste après blocage des cytochromes par le cyanure de potassium, était sous la dépendance complète du ferment jaune en particulier chez les mammifères.

Transporteur d'hydrogène, le ferment jaune a ainsi un rôle métabolique essentiel, surtout au niveau du foie et du muscle, mais également, d'une façon générale au niveau de toutes les cellules. Il semble que son rôle soit surtout de capter les atomes d'hydrogène des hexose-phosphates provenant des glucides cellulaires.

Le ferment jaune intervient encore comme *tampon d'oxydo-réduction*. On sait, en effet, que les phénomènes d'oxydation (WARBURG) ou de déshydrogénation (WIELAND) qui sont à la base de toute vie organique doivent, pour être compatible avec cette dernière, se maintenir dans des limites très précises, les suppressions d'oxygène ou d'hydrogène finissant par détruire la matière vivante. Ainsi, existe-t-il des tam-

pons d'oxydo-réduction dont le but est de maintenir le rH cellulaire dans d'étroites limites. Or, le potentiel d'oxydo-réduction du ferment jaune, qui est de $E_o' = -0.06$ V à pH 7 et 38°, est voisin du potentiel de fonctionnement de la cellule normale en aérobiose. Le ferment jaune apparaît donc comme un élément régulateur du rH cellulaire. Telles sont les activités biologiques du ferment jaune de WARBURG et CHRISTIAN.

Les autres ferments, dérivés de l'ester des flavines phosphoriques ont également des rôles importants dans la respiration cellulaire. La *d-amino-acido-désaminase* est également un transporteur d'hydrogène intervenant dans la désamination des d-amino-acides, inverses optiques des acides aminés naturels. Son abondance au niveau du rein lui a fait attribuer un rôle dans l'ammonio-genèse. La *diaphorase* joue le rôle d'accepteur d'hydrogène dans la réoxydation de la codéhydrase nicotinique. La *xanthinodéhydrase* intervient dans l'oxydation de la codéhydrase, des aldéhydes et dans la dégradation des bases puriques. En résumé, on voit que c'est sous forme de ferment que la vitamine B₂ a ses rôles cellulaires les plus importants.

Le groupement prosthétique du ferment : l'ester-lacto-flavine phosphorique ne semble pas intervenir à l'état isolé. Quant à la *riboflavine libre*, elle ne semble guère être dans l'organisme qu'une forme de stockage. Toutefois la présence de riboflavine dans la rétine a fait penser que cette substance intervenait directement dans la vision (ADLER et von EULER). Elle pourrait transformer par ses qualités de fluorescence la lumière de courte longueur d'ondes en lumière de grande longueur d'ondes. Pour certains, elle interviendrait même dans la genèse de l'influx nerveux du nerf optique.

III. — Pathogénie des ariboflavinoses.

Ces notions de biologie cellulaire permettent jusqu'à un certain point d'esquisser la pathogénie des ariboflavinoses animales et humaines.

Elément indispensable de la respiration cellulaire, la riboflavine intervient comme transporteur d'hydrogène dans beaucoup de phénomènes de la vie de la cellule. Il n'est donc pas étonnant que sa carence aboutisse à des troubles étendus et divers.

D'autre part, système tampon oxydo-réduction, son potentiel en fait un élément capital des équilibres de rH intervenant dans la synthèse des protéines. La combinaison de l'alanine avec ses produits d'oxydation se fait en particulier à un rH identique (WURMSER). Ceci explique le rôle joué par la vitamine B₂ dans les phénomènes de croissance.

Cependant, certains éléments restent mal expliqués dans la pathogénie des ariboflavinoses. Pourquoi les signes sont-ils si dissem-

blables d'une espèce à l'autre ? Pourquoi chez l'homme les symptômes sont-ils si rarement observés et localisés à des territoires sans importance vitale extrême comme la peau, les yeux, la muqueuse linguale ? N'y a-t-il pas une disproportion certaine entre la grande importance de la riboflavine au point de vue de la biologie cellulaire et la rareté et la bénignité de sa carence chez l'homme ? Ces questions ont reçu quelques réponses qui semblent en partie justifiées.

Il semble que le rôle respiratoire des ferments puisse en cas de carence être tenu par d'autres ferments. Les diastases d'oxydo-réduction peuvent, plus ou moins, se remplacer les unes et les autres. ELLIS et ZMCHINSKY ont montré que chez le rat la vitamine B₁, noyau actif de la cocarboxylase et la vitamine B₂ pouvaient se substituer l'une à l'autre jusqu'à un certain point. ELLER et MALMBERG d'une part, GOLREVITCH d'autre part, ont montré que la levure débarrassée de riboflavine possédait encore une activité vitaminique B₂. KOSCHARA et HAEG admettent qu'un autre pigment *luroptérine*, aurait un rôle voisin de la riboflavine. On comprend ainsi, la complexité du problème et l'on conçoit que cliniquement, on n'observe les signes d'ariboflavinoase qu'en cas de multicarence où les suppléances par d'autres pigments ferments ou vitamines ne peuvent se produire. Cette règle toutefois, nous le verrons, est loin d'être absolue.

D'autres auteurs, comme FONTAINE et Anne RAFFY semblent admettre que la dissemblance des symptômes observés suivant les espèces animales tient non seulement à une fragilité particulière de certains tissus, dont la nature varie suivant l'espèce en cause, mais aussi à la grande variété des ferments jaunes entre eux (WARBURG et CHRISTIAN).

Enfin STANNUS, dans un article récent du *British medical Bulletin* (1944), invoque un mécanisme plus complexe pour expliquer ces divergences. Pour lui, la riboflavine forme bien dans les chaînes d'oxydo-réduction cellulaires la limite entre le système « déshydrogénase » anaérobie et le système « cytochrome » aérobie. L'hyporiboflavinoase entraînerait une anorexie dont la première victime serait l'endothélium capillaire. Il en résulterait une « dysergie capillaire » avec atonie et dilatation capillaire et par voie de conséquence, diminution de la vitesse circulatoire et troubles de la perméabilité capillaire. Secondairement, il s'ensuivrait un déséquilibre métabolique des tissus adjacents. Il pense expliquer par cette hypothèse les phénomènes suivants : la distribution des signes est telle que ce sont les tissus à haute activité métabolique et à riche système capillaire qui sont les plus sensibles. L'aggravation des signes d'ariboflavinoase que l'on observe après l'administration d'acide nicotinique est due à la vaso-dilatation qu'entraîne cette substance. Enfin, la diminution de l'acuité visuelle, signe sur lequel insiste STANNUS, s'explique très bien par la dysergie capillaire, origine habituelle

des autres névrites optiques rétro-bulbaires. Cette hypothèse rend parfaitement compte également de ce signe majeur qu'est la vascularisation cornéenne.

En conclusion, nous avons étudié les propriétés chimiques et physiques de la riboflavine. Nous avons vu que de ces propriétés découlaient des qualités oxydo-réductrices qui en faisaient un élément important de la respiration cellulaire.

Nous avons essayé de montrer comment sa présence était utile à l'organisme et pourquoi sa carence entraînait un certain nombre de troubles pathologiques. Ce sont ces troubles pathologiques que nous allons étudier maintenant, d'abord chez l'animal, et ensuite chez l'homme.

LES ARIBOFLAVINOSES ANIMALES EXPÉRIMENTALES

L'expérimentation sur les animaux de laboratoire est à l'origine, nous l'avons vu, de la notion d'avitaminose B₂. Dès 1924, en expérimentant sur le rat, Mme RANDOIN et SIMONNET pressentaient qu'à côté du rôle de désintoxication du système nerveux, la vitamine B avait un rôle d'utilisation des substances énergétiques. Mais c'est surtout GOLDBERGER et LILLIE qui, deux ans plus tard, isolèrent le facteur B₂ en insistant immédiatement sur le fait essentiel de l'avitaminose du rat le trouble de la croissance. L'isolement de la riboflavine, la connaissance précise de régimes privés de cette substance, permirent ultérieurement de préciser des symptômes carentiels chez les animaux en particulier chez le rat, animal de choix pour leurs études.

1° L'ariboflavinoose du rat.

L'expérimentation se fait habituellement sur de jeunes rats. La dose de riboflavine pure nécessaire à ceux-ci est d'environ 5 à 10 gammas par jour. Cette dose évite l'apparition de tous les troubles que nous allons décrire.

Habituellement, on réalise la carence chez l'animal par des régimes assez difficiles à constituer qui doivent être privés de riboflavine tout en restant riches en autres vitamines en particulier celles du groupe B₂ initial. De nombreux régimes ont été proposés par GYORGY et KUHN, par KARRER et EULER, par SUPPLÉE et BENDER, EULER et MALENBERG, par LINDHOLN. Les deux plus classiques sont ceux de BOURQUIN et SHERMANN et de Mme RANDOIN, RAFFY et AGUIRREZABALA.

Le régime de BOURQUIN et SHERMANN contient : amidon 68, caséine 18, beurre 9, sels 4, huile de foie de morue 1, extrait alcoolique à froid de blé total. Ce dernier extrait fournit les vitamines du groupe B moins B₂. En fait, ce régime pêche souvent du fait de l'insuffisance de la purification de la caséine en riboflavine. En outre, il crée des carences associées notamment celles en facteur B₆ ou pyridoxine.

Le régime de Mme RANDOIN, RAFFY et AGUIRREZABALA, préconise l'emploi de caséine purifiée par agitation avec de la franconite, lavage

et tamisage. De même, le beurre est purifié par agitation avec de la franconite suivie d'une centrifugation à chaud. La constitution définitive du régime est : amidon 68, caséine purifiée 18, beurre purifié 9, sels 4, huile de foie de morue 1 ; papier-filtre à volonté et par jour, 2 gammas de chlorhydrate d'aneurine synthétique et 10 centigrammes d'extrait de levure desséché et privé de B₁ et de B₂.

Ces régimes entraînent une *avitaminose certaine*. Les travaux de certains biologistes en donnent la preuve. VIVANCO montre que chez le rat avitaminé, le taux de la riboflavine urinaire devient nulle au moment où la croissance s'arrête et que l'excrétion de cette substance ne réapparaît plus jusqu'à la mort, la perte normale de flavine par l'urine et de façon encore plus importante par les matières fécales n'étant plus compensée. La teneur en riboflavine de divers tissus du rat carencé s'abaisse régulièrement comme l'ont montré KUHN pour le foie, CARLSSON pour le foie et les muscles, GROEN pour le foie, le cœur et la rate, HIRT pour le foie par étude de la fluorescence, VIVANCO, enfin, pour divers tissus. Toutefois, Mme RANDOIN, RAFFY et GOUREVITCH, en 1939, ont rapporté à la Société de Biologie des résultats en contradiction avec les précédents, montrant que les organes des rats jeunes avitaminés ont des taux paranormaux de riboflavine.

En tous cas, soumis au régime défini plus haut, le jeune rat cesse de croître, se cachectise, présente un certain nombre de troubles cutanés, oculaires, sanguins et finit par mourir.

a) *L'arrêt de la croissance.*

Trouble fondamental, il est d'une netteté absolue. Il apparaît après deux semaines environ de carence. L'administration de la dose quotidienne normale de riboflavine suffit à faire reprendre la croissance immédiatement. Cette action vitaminique si nette a été précisée par de nombreux auteurs. DAY et DARBY ont montré la proportionnalité entre la croissance pondérale et la dose de riboflavine ingérée chez des rats préalablement avitaminés. Ainsi, KUHN observe une croissance hebdomadaire de 3 grammes pour une ration quotidienne de 7 gammas de riboflavine, BOONER, une croissance normale pour 3 gammas par jour, ITTER. ORENT et MAC COLLUM un gain de 1,1 à 1,4 gramme par jour pour une ration quotidienne de 100 gammas, LEPKOWSKY une croissance de 2,9 à 3 grammes par jour, pour 300 gammas ingérés. LINDHOLN, en 1938, a même trouvé à une approximation de 25 % un rapport mathématique extériorisable par une courbe logarithmique entre la dose de riboflavine ingérée et la croissance pondérale du rat. Enfin, en 1939, SHERMANN et ELLIS ont prouvé le rôle défavorable des hyporiboflavinoses maternelles sur la croissance des jeunes rats ; ceux-ci ont en effet pour seule source de

vitamine B₂ le lait qui en est très riche chez la rate : 400 gammas pour 100 centimètres cubes.

Cette action vitaminique de la croissance du rat découverte par GOLDBERGER et LILLIE est si précise qu'elle a permis de fixer une *unité biologique* de vitamine B₂ appelé *'unité « Sherman-Bourquin »*, dont voici la définition : « Dans une ration, étant donné un produit X, seule source de vitamine B₂, la quantité quotidienne de ce produit qui permet à un jeune rat de gagner 3 grammes par semaine pendant au moins cinq semaines correspond à l'unité Bourquin (Mme RANDOIN). Cette unité correspond approximativement à 3 gammas (DAY et DARBY) ou à 5 gammas (von EULER) de riboflavine.

Cette influence sur la croissance du rat ne semble d'ailleurs pas, dans le groupe B, être dévolue en totalité à la riboflavine. Une certaine quantité d'aneurine semble également nécessaire. Le facteur B₄ dont l'individualité est d'ailleurs encore discutée serait un facteur accessoire de croissance. Le facteur Bw, découvert par LUNDE dans le « Filtrat-factor » serait également une vitamine de croissance chez le rat recevant de la riboflavine et de l'aneurine. Il est donc certain que plusieurs éléments du groupe B comme d'autres facteurs du reste tels A et C interviennent dans la croissance du rat, mais que la riboflavine y a de très loin un rôle prépondérant. L'arrêt de la croissance n'est d'ailleurs pas le seul trouble à noter chez le rat avitaminé.

b) Les symptômes accessoires.

Les symptômes cutanés sont nets dans l'ariboflavinose du rat. Les avitaminoses du groupe B sont riches en signes cutanés chez le rat : GOLDBERGER et LILLIE, en 1932, avaient déjà décrits les signes cutanés de l'avitaminose B₂ du rat, signes dus en fait à une carence complexe en B₂, PP et B₆. GYORGY, en 1935, décrit chez le rat carencé en facteur B, deux types de dermatite *a* et *b*. Le type *b* caractérisé par la chute des poils sur la tête, le dos et les pattes sans inflammation avec exsudation séro-sanglante oculaire et nasinaire est prévenu et guéri par la riboflavine. C'est l'isolement des autres facteurs du groupe B qui a permis, en fait, de préciser les signes de la dermatite hyporiboflavinique du rat. CHICK, COPPING et EDGAR puis, en 1937, GYORGY, SULLIVAN et KASSNER décrivent ainsi les troubles cutanés. Ils apparaissent au cours des avitaminoses prolongées huit à quinze semaines. Ils se manifestent par la chute des poils et l'hyperkératinisation avec production de pellicules. Chick note également la formation de taches sur la fourrure. La simple hyporiboflavinose se traduirait pour LINDHOLM par un aspect terne du poil. L'administration de 20 à 30 gammas de riboflavine guérit ces troubles qui apparaissent ainsi être spécifiques. Il convient, en effet, de les distinguer

des troubles cutanés, qu'entraîne la carence en divers facteurs du même groupe. C'est ainsi que la dermatose de l'avitaminose B₆ se traduit chez le rat par un érythème débutant aux extrémités, atteignant symétriquement pattes, oreilles et museau, avec œdème, congestion, desquamation écailleuse et parfois ulcération, habituellement peu ou pas accompagné de chute des poils, l'ensemble réalisant l'*acrodynie* du rat. La carence en facteur W. d'Elvehjem entraîne, entre autres signes, une alopecie périoculaire réalisant l'aspect de « *spectacled-eyes* ». La carence en acide pantothénique entraîne la décoloration du pelage des rats carencés (*Anti-gray hair factor*). En fait, les troubles cutanés de l'aribo flavinose du rat sont assez particuliers pour ne pas permettre la confusion.

Les signes oculaires ne sont pas moins intéressants. Outre l'écoulement séro-sanglant et la conjonctivite déjà signalés par GOLDBERGER LILLIE, deux signes oculaires sont importants.

La cataracte a été décrite par DAY, LANGSTON et O'BRIEN, en 1931. Ils observent uniquement chez les rats très jeunes le développement après sept à huit semaines de régime d'une conjonctivite, puis d'une kératite, enfin d'une opacité du cristallin. Ils obtiennent ces résultats dans 100 pour 100 des cas. Ultérieurement, on a montré que la riboflavine prévenait la cataracte, déterminée par le régime de DAY. En fait, ces résultats ont été fortement critiqués. BOURNE et PYKE n'ont retrouvé cette cataracte que sur 31 % de leurs animaux. P. GYORGY, BESSEY et WOLBACH, RICHARDSON et HOGAN ne la provoquent qu'inconstamment ou même jamais. ECKARTT et JOHNSON montrent que la riboflavine seule ne suffit pas à arrêter l'évolution de la cataracte de Day. Ces divergences de résultats n'ont pas de causes encore très nettement connues. Il semble cependant que seul le régime de Day ait été parfaitement privé de riboflavine et que ses résultats soient seuls valables. (MAC COLLUM, ELISA ORENT-KEILES et HARRY G. DAY).

L'atteinte cornéenne semble beaucoup plus intéressante étant donné ses correspondances dans la maladie humaine. Le signe initial est la vascularisation de la cornée secondaire à la prolifération et à la congestion du plexus limbique. Ces signes sont visibles à l'œil nu, à la loupe ou à l'ophtalmoscope. A un degré plus avancé, secondaire semble-t-il à la vascularisation, on note une kératinisation de la cornée avec taches opaques qu'accompagnent souvent conjonctivite et blépharite. Suivant BESSEY et WOLBACH qui l'ont décrite, cette hyperémie cornéenne est le signe le plus précoce de l'avitaminose B₂ elle est parfaitement prévenue et rapidement guérie par l'ingestion de riboflavine (ECKART et JOHNSON). Ces lésions oculaires du rat au cours de la carence riboflavinique semblent différentes de celles provoquées par l'avitaminose A du rat. Chez le rat carencé en facteur A le trouble primitif est la kératinisation de l'épithélium cornéen. L'hyperémie et le développement de la vascularisation apparaissent

ultérieurement alors qu'ils sont primitifs dans l'aribo flavinose. Cependant, certains auteurs, notamment STANNUS (1944) ne pensent pas que la différence soit absolue entre ces deux types de lésions oculaires d'origine carentielle. Toujours est-il que ces signes oculaires ont été retrouvés chez l'homme et ont pris une grande importance pour le diagnostic précoce de l'aribo flavinose humaine.

Les signes sanguins sont beaucoup moins nettement précis. On sait qu'un certain nombre de vitamines qui conditionnent par leur carence l'apparition de diverses hémopathies : facteur de Castle, vitamine M sont rattachés en général au groupe B. Cependant, l'hypothèse primitive de STRAUSS et CASTLE qui, en 1932, suggéraient que le facteur hémogène extrinsèque de l'anémie de Biermer est la vitamine B₂ n'a pu être retenue. La riboflavine n'a aucune action sur cette maladie. Cependant, l'avitaminose B₂ du rat se traduit par divers signes sanguins. KIMURA, KAWAI et ISIKAWA constatent chez le rat carencé une lymphocytose progressive. L'injection de riboflavine augmente le taux de l'hémoglobine et des érythrocytes. BALZAR et GIOVANNI notent que la riboflavine favorise la régénération sanguine dans l'anémie hémorragique du rat que sa carence augmente les effets anémiantes de la pyridine.

Les troubles du métabolisme général. Dès 1929, Mme RANDOIN et Raoul LECOQ insistaient sur le rôle de *facteur d'utilisation nutritive* du groupe B₂. Les études ultérieures sur les relations de la riboflavine et du ferment jaune ont mis en lumière le rôle métabolique essentiel de cette vitamine. Aussi n'est-il guère étonnant de noter chez les rats avitaminés des signes d'atteinte du métabolisme général. C'est ainsi que KIMURA, KAWAI et ISIKAWA notent chez les rats carencés une hyperglycémie qui disparaît par injection de vitamine B₂. Mac HENRY signale que l'ensemble des vitamines B et singulièrement la riboflavine catalyse la synthèse des corps gras. L'avitaminose B₂ chez le rat entraîne un dégoût des hydrates de carbone, et un appétit de graisse (RICHTER). Cette action sur les métabolismes glucidiques n'est pas la seule. C'est toujours sur le rat qu'on a pu noter que la lacto-flavine épargnait la thiamine et que les deux vitamines peuvent jusqu'à un certain point et pour un temps limité se substituer entre elles. Il semble également que la riboflavine ne soit pas étrangère au métabolisme de quelques glandes endocrines quoique les précisions à cet égard ne soient pas encore très grandes, certains faits méritent d'être signalés. L'avitaminose B₂ entraîne dans 40 % des cas chez le rat une hypertrophie de l'hypophyse (SURE). Les surrénales, par contre, s'atrophient (SCHULZE et HUNDHAUSEN), la thyroïde ne change pas de poids, mais des perturbations fonctionnelles apparaissent sous forme d'un antagonisme entre thyroxine et riboflavine (VERZAR).

La résistance aux microbes et aux parasites du rat carencé en ribofla-

vine est nettement diminuée. En particulier, vis-à-vis du typhus du rat (PINKERTON et DESSRY). GYORGY a constaté chez le rat avitaminé une pédiculose curable par l'administration de riboflavine. Cette pédiculose semble en rapport avec une diminution de l'acuité sensorielle normale de la peau chez l'animal avitaminé.

Tels sont les symptômes qui ont pu être décrits dans l'ariboflavine du rat. Ils sont nombreux, variés et dépassent singulièrement le seul trouble de la croissance qui avait été tout d'abord noté. Ils témoignent bien ainsi de la généralité de la fonction physiologique des flavines dans l'organisme animal. Toutefois, si le rat est bien l'animal d'élection pour étudier cette carence, d'autres animaux, en particulier le chien et le poulet se montrent également sensibles au régime ariboflavinique. Ils présentent alors des symptômes souvent voisins de ceux du rat mais parfois nouveaux et qui méritent d'être décrits, en particulier les signes hépatiques, sanguins et surtout nerveux.

2° Les autres ariboflavinoses animales.

Le chien semble très sensible à la carence en riboflavine. La maladie expérimentale avait déjà été observée chez quelques-uns des chiens soumis au régime déterminant la pellagre. SEBRELL et ONSTOTT l'ont rattachée à une ariboflavinose. Elle a été étudiée par divers auteurs : ZIMERMANN, STREET et COWGILL ; LILLIE et SEBRELL. Elle est caractérisée par l'intensité des signes nerveux, hépatiques et cardio-vasculaires. LILLIE ET SEBRELL décrivent cette maladie expérimentale du chien sous le nom de « yellow-liver ». L'ariboflavine du chien reste latente pendant 6 à 9 mois. Seule est nette une perte progressive de poids. Puis brusquement, le tableau s'aggrave et réalise une véritable *attaque aiguë*. On note des troubles digestifs : vomissements et diarrhées ; des troubles nerveux : ataxie, paralysie, degré variable de spasmodicité ; des troubles cardio-vasculaires : bradycardie et exagération de l'arythmie respiratoire. En quelques heures, les troubles respiratoires graves et le collapsus vasculaire apparaissent. La mort survient dans le coma. L'autopsie révèle un foie jaune et friable de dégénérescence graisseuse ; une infiltration lipidique des tubes contournés du rein ; et une démyélinisation nette des nerfs périphériques et de la substance blanche cérébrale et médullaire.

Plus accessoirement, c'est chez le chien que P. GYORGY a montré que la riboflavine favorisait la production d'hémoglobine au cours des anémies. De même, elle accroît la résistance à la leucopénie provoquée par les rayons X. R. W. MARTIN a montré que le chien dépancréaté n'était sensible à l'insuline que soumis à un régime contenant

les vitamines B₁ et B₂. Enfin, WINTERSEEL a signalé que certains eczémas du chien pouvaient être guéris par la riboflavine.

Ainsi dégénérescence graisseuse hépatique, troubles cardiaques, démyélinisation sont les symptômes nouveaux qu'a révélés l'étude de l'aribo flavinose du chien.

Des études sur d'autres mammifères ont été moins fructueuses. Chez le *singe* l'avitaminose B₂ suscite une anémie chronique et un défaut d'absorption digestive des glucides. Chez le *porc* le trouble de la croissance est net (HUGUE).

L'aribo flavinose du *poulet* comporte comme troubles majeurs comme celle du rat, l'*arrêt de la croissance*. JUKES a défini les doses nécessaires à ce volatile. Il existe même une *unité poulet* qui est presque équivalente à l'unité Shermann-Bourquin. Ce qui est plus original, c'est la démonstration de l'influence de l'apport de riboflavine par l'alimentation des poules sur la production et la fertilité des œufs et sur le développement de l'embryon (DAVIS, JUKES, HAUGE et CARRICK). MORRIS surtout a montré que l'apport d'un supplément de riboflavine au-dessus de 130 par vingt-quatre heures et pour 100 grammes de poids, dose utile pour une poule normale, amenait une amélioration quantitative et qualitative de la ponte. Ce fait a même reçu des applications pratiques en aviculture.

En outre, le poulet carencé présente une dégénérescence importante des fibres à myéline médullaires et périphériques. Enfin on note chez cet animal de l'asthénie, de la diarrhée et un très notable amaigrissement.

D'autres oiseaux de basse-cour ont été étudiés, en particulier le *dindon* qui présente également sous l'effet de la carence B₂ des troubles de la croissance et des paralysies.

Telles sont les principales avitaminoses animales. Si le rat, le chien et le poulet sont les animaux qui extériorisent le mieux l'impérieuse nécessité physiologique de la riboflavine, il n'en reste pas moins qu'elle est indispensable à de très nombreuses espèces. On doit rappeler à cet effet qu'elle a été retrouvée comme facteur de croissance chez certains insectes et même chez certaines bactéries.

3° Conclusions.

Si nous avons insisté sur les aribo flavinoses animales expérimentales, c'est qu'elles présentent un double intérêt. *Pour le médecin*, elles ont permis la description d'un certain nombre de troubles, arrêts de la croissance, atteinte cutanée et oculaire, lésions nerveuses, hépatiques et cardiaques ; synergie fonctionnelle avec d'autres vitamines A, C, PP et B₆ et avec quelques hormones : cortine, insuline. Ces éléments ont servi et serviront probablement encore de fil conducteur dans l'étude clinique de l'aribo flavinose humaine.

L'avitaminose B₂ chez l'homme est souvent noyée dans les symptômes de carences associées surtout à d'autres facteurs du groupe B. Les indications cliniques de l'étude de la maladie chez l'animal, jointes aux tests thérapeutiques ont permis de rattacher certains signes de ces multicarences à l'aribo flavinose. Il est certes difficile de passer de la symptomatologie dans une espèce animale à la symptomatologie chez l'homme, d'autant plus que nous avons vu combien les diverses espèces animales réagissaient différemment à la carence en vitamine B₂. Ces réponses différentes à une même carence ont une raison encore hypothétique : sensibilité intrinsèque variable des différents organes à la carence B₂ dans les diverses espèces, rat, poulet, chien ; ou bien grande variété de constitution du ferment jaune suivant les espèces. C'est ainsi que, comme nous l'avons déjà vu, WARBURG et CHRISTIAN déclarent qu'il existe au moins 5 ferments jaunes différents. Toujours est-il que c'est de l'expérimentation sur l'animal qu'est née la notion de vitamine B₂ ainsi que la connaissance de sa physiopathologie et qu'elle reste à l'origine de la description des signes de l'aribo flavinose humaine.

Pour le physiologiste, l'étude de la maladie animale a permis de préciser le pouvoir vitaminique de la riboflavine. Vitamine de croissance et d'utilisation nutritive à ses débuts, elle a vu son domaine s'étendre à la prévention de lésions organiques multiples. C'est toujours sur le rat qu'a été étudié par KARRER un autre aspect du problème, celui de la spécificité de cette action vitaminique. Si la riboflavine est la plus active, d'autres flavines ont également un certain pouvoir vitaminique. KARRER et BOULANGER ont fait connaître ainsi une dizaine de flavines à pouvoirs vitaminiques en particulier la septméthylneuf (d-l-ribityl) — isoalloxazine et la sixméthylneuf (d-l-ribityl) — isoalloxazine. Deux éléments sont en tous cas indispensables à cette activité : le pentose pour la phosphorylation et l'azote en 3 pour la protéine. Il est démontré en effet, que les flavines, et en particulier la riboflavine ne sont que des provitamines dont l'activité physiologique est conditionnée par leur transformation en ferment jaune. D'ailleurs l'étude de ces flavines synthétiques a montré le parallélisme qui existe entre le pouvoir oxydo-réducteur et l'activité vitaminique. Ainsi sont liés étroitement les deux éléments étudiés dans les deux précédents chapitres : pouvoir fermentaire physico-chimique et pouvoir vitaminique physiologique.

C'est sur ces données précises que s'est développée la notion d'aribo flavinose humaine que nous allons maintenant étudier.

LES ARIBOFLAVINOSES HUMAINES

Jusqu'à une date très récente, la notion d'aribo flavinose humaine est restée méconnue. Cependant, l'étude expérimentale de l'avitaminose B₂ chez l'animal et l'isolement de la riboflavine ayant amené de grandes précisions dans le domaine des vitamines de l'ancien complexe B₂, les cliniciens en ont bénéficié et actuellement le syndrome d'aribo flavinose est bien connu chez l'homme.

Rétrospectivement il apparaît que l'isolement de ce syndrome en clinique humaine avait été entrevu depuis longtemps. Dès 1912, en effet, STANNUS décrit « la stomatite marginale » de la pellagre. A cette époque, il étudie une épidémie de pellagre sur des prisonniers à long terme dans le Nyassaland. Leur régime habituel était le riz. Il observe chez eux un syndrome limité à l'orifice buccal, syndrome retrouvé également dans la population indigène : atteinte de la langue, des commissures labiales et des pourtours nasaires. Souvent s'y joignent des fissures palpébrales et même une atteinte cutanéo muqueuse du pourtour de l'anus et des organes génitaux externes. Il note également dans certains cas une baisse de l'acuité auditive et visuelle. STANNUS, dès ce moment, insiste sur le fait que ces signes persistent souvent plusieurs mois sans développement de pellagre franche. En 1936, cet auteur colligeant un certain nombre d'observations apparentées aux syndromes de stomatite marginale attire l'attention sur le fait qu'il est dû à un trouble de la nutrition et le désigne sous le nom de *pellagra like conditions*. MOORE (1937) et LANDOR et PALLISTER (1935) rapportent des observations d'un syndrome identique, fréquent à la prison de Singapour et caractérisé par une chéilose, une glossite, une dermatite scrotale et une dégénérescence médullaire et l'attribuent à une carence alimentaire due à l'usage d'aliments cuits à l'autoclave.

En 1936, AYKROYD et KRISHNAN décrivent, aux Indes, 41 cas de chéilite avec stomatite angulaire se rapprochant du syndrome de stomatite marginale.

Cependant, c'est grâce au progrès des biologistes que ces signes allaient recevoir leur interprétation. En 1934 et 1935, KARRER et KUHN réalisent la synthèse de la riboflavine. Dès 1935, DANN, SPIES et SYDENSTRICKER montre que la riboflavine n'a pas d'effet curatif sur la pellagre ; pas plus d'ailleurs que sur la « black tongue » du chien

(SEBRELL et HUNT, ONSTOTT). En 1937, ELVEHJEM identifie amide nicotinique et vitamine anti-pellagreuse. Bientôt on découvre que si cette nouvelle vitamine PP guérit en grande partie la pellagre elle laisse néanmoins subsister des troubles résiduels. La pellagre apparaît bientôt comme une multi-carence dans laquelle interviennent des déficiences en diverses vitamines du complexe B. Singulièrement, il apparut bientôt à SEBRELL et BUTLER (1938) que certaines manifestations cutané-muqueuses : chéilite, dermite faciale, conjonctivite, à rapprocher du syndrome de stomatite marginale de Stannus, devaient être attribuées à l'ariboflavinose. La preuve devait en être faite par SEBRELL et BUTLER eux-mêmes par leur expérience d'ariboflavinose humaine expérimentale.

En 1938, ces auteurs étudièrent sur 18 femmes adultes l'effet d'un régime déficitaire en riboflavine. Ils virent apparaître, dans un espace de 90 à 130 jours, sur 10 d'entre elles, un syndrome comparable à celui décrit chez l'homme par STANNUS et rappelant celui décrit par GOLDBERGER et TANNER sur leurs animaux comme « pellagra sine pellagra ». SEBRELL et BUTLER notent des lésions rouges et dénudées des lèvres et des fissures des commissures buccales qu'ils baptisent *chéilose*. Ils décrivent un aspect de langue différent de celui de la langue pellagreuse, à la fois rouge et brillante, aspect qui est la langue magenta spécifique de la vitaminose B₂. Enfin, ils observent une séborrhée des plis naso-géniens qui complète le syndrome de l'ariboflavinose humaine expérimentale. L'administration quotidienne de petites doses de riboflavine fait disparaître ces lésions. Elles réapparaissent, si l'on suspend le traitement. C'est en conclusion de ce travail que SEBRELL et BUTLER proposent le terme d'*ariboflavinose* pour désigner l'aspect clinique de cette nouvelle avitaminose.

A la suite de ce travail, de nombreux cliniciens publièrent des observations de *cas spontanés* d'ariboflavinose G. W. ODEN, L. H. ODEN et SEBRELL (3 cas) ; SYDENSTRICKER, GEESLIN, TEMPLETON et WEAVER, (5 observations) ; JOLIFFE, FEIN et ROSENHEIM (10 observations) ; SYDENSTRICKER, SEBRELL, CLECKLEY et KRUSE (47 cas) ; H. C. HOU, à Shanghai (47 cas chez des adultes, 82 cas chez des enfants, 10 cas chez des pellagres). Ces travaux ont permis de préciser les symptômes déjà connus de la maladie d'en décrire de nouveaux, comme la vascularisation cornéenne, signe très précieux pour le diagnostic précoce de la carence, de préciser enfin l'étiologie et les formes cliniques de l'affection.

Nous présenterons nous-mêmes, en passant en revue les signes de l'ariboflavinose humaine, 3 cas français observés pendant les années 1942-1944 dans le Service de notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON. Récemment, au cours de sa longue détention au camp de Buchenwald, notre collègue et ami J. M. INBONA a eu l'occasion

d'observer quelques cas d'aribo flavinose ainsi qu'il l'a rapporté dans *Le Médecin français*.

Ainsi, cette nouvelle avitaminose pour rare qu'elle soit, ne manque pas d'intérêt pour les cliniciens, et c'est pourquoi nous exposons successivement les problèmes soulevés par son étiologie, sa symptomatologie et son diagnostic.

ÉTIOLOGIE

L'aribo flavinose humaine peut survenir dans des conditions variées. D'après le Professeur JUSTIN-BESANÇON, elle revêt du point de vue de son étiologie deux aspects ; « 1^o l'aribo flavinose est une *maladie de misère*, qu'on voit, associée ou non à la pellagre chez des individus privés essentiellement de viande, de lait et d'œufs ; 2^o l'aribo flavinose, à l'opposé, peut être une *maladie de civilisation* qu'on peut observer chez les individus nourris exclusivement de farine trop bien blutée, de sucre, de graisse, tous aliments pauvres en vitamine B₂ ».

Ces deux étiologies si différentes s'expliquent facilement par nos connaissances actuelles de la pathologie générale des avitaminoses. Comme pour la vitamine B₁, comme pour la vitamine PP, il existe pour la vitamine B₂ une *carence d'apport* ou une *carence conditionnée*.

1^o L'aribo flavinose par carence d'apport.

C'est la maladie de misère, la plus fréquente, semble-t-il, des formes étiologiques actuelles de la maladie. Pour nous l'expliquer, nous étudierons successivement les besoins de l'homme en vitamine B₂ et la teneur des aliments courants en riboflavine.

Les besoins quotidiens en vitamine B₂ ont été diversement appréciés. STIEBLING et PHIPARD admettent les chiffres de 600 unités Shermann-Bourquin pour un adulte, de 540 pour un enfant de 10 à 12 ans, de 450 pour un jeune enfant. Paul MEUNIER et RAOUL dans leur « formules et tables de valeur pour le calcul des besoins en vitamines des animaux », la déterminent par une formule mathématique et admettent le chiffre d'un milligramme, 5 par jour, chiffre voisin du précédent si l'on se souvient qu'une unité Shermann-Bourquin équivaut à peu près à 2^e ou 3 gammas de riboflavine. SHERMANN et SHERMANN-LANDFORD apportent une notion essentielle. D'après ces auteurs, plus le régime est riche en calories, plus les besoins en riboflavine augmentent. Ils évaluent les besoins de l'adulte à 20 unités pour 100 calories de la ration. On peut tout de suite voir que dans les régimes très insuffisants à 2.000 ou 1.500 calories par jour, les besoins en riboflavine diminuent ainsi de moitié. Il faut donc même dans ces aribo flavinoses d'apport, pour que la carence apparaisse, que le régime

soit non seulement insuffisant en vitamine B₂, mais également déséquilibré et que l'apport en riboflavine baisse en de plus fortes proportions que l'apport calorique de la ration alimentaire. Nous verrons, par exemple, qu'en France, les restrictions alimentaires des années de guerre n'ont pas entraîné d'ariboflavinose, la vente d'un pain à très haut taux de blutage amenant une quantité élevée de riboflavine dans la ration (GOUNELLE, MANDE et GERBEAUX).

En effet, *certaines aliments* contiennent de façon élective la riboflavine. Les aliments d'*origine animale* sont riches en riboflavine, en particulier le foie et le rognon du porc, du bœuf et du mouton. Le muscle de ces animaux est déjà beaucoup moins riche ainsi que la chair de poisson.

Les aliments d'*origine végétale* sont pauvres en riboflavine. Il y en a des quantités infimes dans les légumes verts, encore moins dans les fruits, les pommes de terre et les carottes. Toutefois, la levure est d'une extrême richesse en riboflavine. Le pain en contient d'autant plus que son taux de blutage est fort : il en est dépourvu à 60 %, au-dessus de 90 % il en contient des quantités appréciables (SCHENNERT et SCHIEBLICH).

Les aliments fondamentaux des jeunes mammifères et des oiseaux en contiennent des quantités également importantes. Le lait de vache contient 100 à 300 gammas de riboflavine pour 100 cmc. ; ce taux s'abaissant nettement quand on substitue le foin à l'herbe fraîche dans l'alimentation de la vache. Le lait de femme, moins riche, n'en contient que 16 à 52 gammas pour 100 cmc. (GYOREY), le taux dépend là aussi de la richesse de l'alimentation maternelle en beurre, lait et foie. Les œufs de poule contiennent des quantités importantes d'ovoflavine identique à la riboflavine.

La cuisson et les procédés de conservation des aliments n'affectent guère la quantité de riboflavine contenue dans ceux-ci (DE CARO et LOCATELLI). Nous avons vu en effet qu'elle résistait très bien à la chaleur, et à l'oxydation. D'après SHERMANN et SHERMANN-LANDFORD, l'ébullition ou la pasteurisation n'affectent en rien le pouvoir vitaminique du lait. Théoriquement, la solubilité de la vitamine B₂ dans l'eau pourrait entraîner une déperdition relative au cours de la cuisson. Il ne semble pas qu'elle soit jamais bien manifeste.

Le tableau que nous rapportons, inspiré des résultats publiés par JAVILLIER peut servir de guide pour calculer la valeur en riboflavine d'un régime courant. D'autres tables ont été présentées par Lucie RANDOIN, par SHERMANN, et SHERMANN-LANDFORD, par Boas FIXSEN et ROSCOE et par H. C. HOU. Les résultats de ces diverses tables ne sont pas strictement identiques, mais il est certain que les régimes carencés sont ceux qui sont privés de protides animaux (viande, lait, œufs) et dont le pain a un taux de blutage trop bas. Comme le fait remarquer le Professeur JUSTIN-BESANÇON, on com-

prend « la fréquence de l'association de la pellagre et de l'aribo-
flavino-
se puisque ce sont à peu près les mêmes aliments qui sont riches
en vitamine PP et en vitamine B₂.

TABLEAU III.

Besoins quotidiens de l'homme en riboflavine
(STIEBLING et PHIPARD, cités par le Prof. JUSTIN-BESANÇON).

Age et sexe	En mmgr.	En unités S. B.
Adultes	1,8	600
Adolescents : garçons 11-19 ans.....	1,8	600
» : filles 14-19 ans.....		
Enfants : garçons 7-10 ans.....	1,6	540
» : filles 8-13 ans.....		
» : garçons 4- 6 ans.....	1,3	450
» : filles 4- 7 ans.....		
» : moins de 4 ans.....	1,3	450

TABLEAU IV.

Richesse des principaux aliments en riboflavine
en mmgr. pour 100 grammes : (d'après JAVILLIER, complété).

Levure sèche..	3,7 à 7,5	Foie.....	2	Bananes.....	0,005
Epinards.....	0,9	Rognon.....	2	Poires ; pêches....	0,007
Tomates.....	0,05	Viande de porc....	0,09	Raisin.....	0,005
Choux-fleurs...	0,150	Viande de bœuf...	0,05	Huîtres.....	0,1
Carottes.....	0,100	Viande de mouton.	0,07	Poissons.....	0,05 à 0,4
Pommes de terre.	0,075	Viande de poulet..	0,05	Lait de vache.....	0,1
Mais.....	0,300	Œuf : blanc.....	0,4	Lait de femme....	0,016
					à 0,052
Froment.....	0,275	Œuf : jaune.....	0,375	Pain bluté à 95 %	0,1

2° Les autres formes étiologiques de l'aribo- flavino- se.

A côté de la carence d'apport on sait que peut intervenir dans la
genèse des avitaminoses toute une série de facteurs : augmentation
des besoins de l'organisme auquel les vitamines de la ration nor-
male ne suffisent plus (carence potentielle ou conditionnée), défaut
d'assimilation digestive) (carence d'absorption), défaut d'utilisation
métabolique du fait de la présence d'un élément nuisible tel l'alcool
dans l'alimentation (carence par diéto-toxique de MOURIQUAND), révé-
lation d'une avitaminose inapparente par un facteur tel qu'infection,
surmenage, agent physique, etc...

Il semble bien que certains de ces faits soient à l'origine d'aribo-
flavino-
se humaines.

a) *L'aribo flavinose par défaut d'assimilation digestive.*

Ce mécanisme de la carence d'absorption a été élucidé tout d'abord pour la vitamine K. L'ictérique est incapable d'absorber par voie digestive cette vitamine ; administrée par voie parentérale, la naphthoquinone est au contraire parfaitement active sur les incidents hémorragiques. On sait que dans ce cas, c'est l'absence de sels biliaires dans le tractus digestif qui entraîne ces défauts d'assimilation. De telles carences d'absorption semblent intervenir également pour la vitamine B₁ et la vitamine nicotinique. Il semble que ce mécanisme puisse être invoqué dans certaines aribo flavinoses, notamment en cas de grandes diarrhées. Nous verrons les rapports de la sprue et de l'aribo flavinose. H. C. HOU, de son côté, admet que dans nombre de ses observations un grave syndrome dysentérique a été un facteur de choix dans le déclenchement de l'aribo flavinose. J. M. INBONA, dans les cas qu'il a pu observer à Buchenwald souligne à côté de la carence d'apport, certes indéniable, le rôle étiologique certainement très important des grandes diarrhées dont étaient atteints la plupart des détenus. Dans une de nos observations (obs. 2), il semble qu'on puisse invoquer à l'origine des troubles, un défaut d'assimilation digestive. Cette malade présentait une achlorhydrie complète à jeun, une hypochlorhydrie accentuée lors de l'épreuve à l'histamine, la gastroscopie révélait une gastrite atrophique du tiers supérieur du fundus. Or, on sait qu'une chlorhydrie normale est nécessaire à la scission du ferment jaune absorbé en ses divers éléments, seule la riboflavine libre pouvant être absorbée par la muqueuse intestinale. Ainsi, par analogie avec ce que JUSTIN-BESANÇON et INBONA appellent les pellagres gastrogènes, peut être faut-il reconnaître l'existence de véritables aribo flavinoses gastrogènes.

b) *L'aribo flavinose par carence conditionnée.*

La notion de carence conditionnée a été établie par l'étude de l'avitaminose B₁. Elle résulte du fait que le besoin en aneurine est proportionnel à la valeur énergétique de la ration. Plus spécialement, MME RANDOIN et SIMONNET ont montré que l'équilibre vitamine B₁, glucides devait être maintenu, sous peine d'apparition d'accidents carenciels.

GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE ont montré que des phénomènes du même ordre devaient intervenir dans le déterminisme des aribo flavinoses humaines. On sait que suivant SHERMANN, 20 unités Sherman-Bourquin sont nécessaires pour métaboliser une ration alimentaire équivalant à 100 calories. Il s'en suit qu'un régime riche en pain blanc, en riz, en féculents, pauvre en viande, régime d'une grande valeur énergétique mais apportant relativement peu de riboflavine,

est capable de donner naissance à des manifestations cliniques. C'est alors qu'on a le paradoxe de voir apparaître cette avitaminose, chez des sujets nettement non carencés. C'est l'aribo flavinose, « maladie de civilisation », suivant l'expression du Professeur JUSTIN-BESANÇON. D'après ce dernier, c'est ce qui explique qu'en dehors de toute carence, dans un hôpital de New-York, JOLIFFE et ses collaborateurs puissent voir un cas par mois d'aribo flavinose humaine.

Dans notre observation I, le malade avait un régime très riche en féculents et par contre d'une pauvreté absolue en lipides et en protéides. L'apport de riboflavine qui eût été sans doute suffisant pour un régime normalement équilibré, devenait ainsi trop faible. Il semble bien que cette observation soit le type même de la carence conditionnée.

Pour terminer avec ces formes étiologiques de l'aribo flavinose, signalons que ni les diétotoxiques comme l'alcool, ni les infections intercurrentes, ni le surmenage n'ont été encore signalés comme agent favorable à l'apparition de l'aribo flavinose mais que cet effet n'exclut pas leur rôle, si net dans certaines formes d'avitaminose B₁ et PP.

SYMPTOMATOLOGIE

Malgré sa rareté, nous prendrons comme type de description une ariboflavinose typique, complète et pure, chez un adulte.

1^o Début.

C'est la réalisation par SEBRELL et BUTLER de l'ariboflavinose humaine expérimentale et l'observation clinique précise qui ont permis de noter que l'ariboflavinose humaine pouvait se manifester à son début par l'un de ses deux grands groupes de symptômes.

Le début oculaire semble le plus fréquent. Le signe le plus précoce de l'ariboflavinose est le développement de la vascularisation cornéenne et surtout la prolifération du plexus limbique. C'est l'avis de SYDENSTRICKER, SEBRELL, CLECKLEY et KRUSE, après l'analyse de 47 observations. Quarante-cinq fois ils ont retrouvé ces symptômes. C'est également l'opinion de HOU qui retrouve ce signe chez 100 % de ses malades. Ceci explique que la recherche de ce signe soit devenue un test de dépistage facile des avitaminoses légères.

Le début par les signes cutanéomuqueux et en particulier par la chéilite a été décrit par SEBRELL et BUTLER dans l'ariboflavinose humaine expérimentale, mais à une période où l'on ne connaissait pas encore les aspects oculaires de la maladie. Cette chéilite débute par une pâleur et un aspect macéré de la commissure labiale qui bientôt se fissure. Ce début paraît moins fréquent que le début oculaire. H. G. HOU le note dans 5/10^e des ariboflavinoses associées à des pellagres qu'il a observées et le note également très souvent chez les enfants. Un de nos cas se présente avec un début oculaire, l'autre avec un début par une chéilite.

2^o Tableau de la carence confirmée.

Elle comporte deux grands groupes de symptômes : les signes cutanéomuqueux et les signes oculaires.

1. — LES SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX.

a) *La chéilite* ou chéilose est le plus fréquent de ces symptômes. Elle débute, nous l'avons vu, par un aspect pâle et macéré de la muqueuse commissurale. Puis apparaît une fissuration qui s'élargit et se creuse. Ces raghades des commissures labiales se surinfectent fréquemment, réalisant une perlèche d'aspect banal. Assez souvent elles sont douloureuses.

Les commissures labiales ne sont pas seules atteintes dans les cas accentués. Comme l'avait noté STANNUS dans sa description du syndrome de stomatite marginale : les lèvres se sèchent, deviennent noirâtres, croûteuses, laissant des squames épidermiques tombées. La lésion est alors importante.

Le Professeur JUSTIN-BEZANÇON rapproche de cette chéilité la description suivante faite par BOUCHARD chez un pellagreu : « sillon situé sur la lèvre inférieure et allant d'une commissure à l'autre. Il est formé par une bandelette d'épiderme noir et épaissi. Cette traînée épidermique noirâtre desquame et se reproduit plusieurs fois ».

En somme, lésion des lèvres à la jonction cutané-muqueuse, la chéilose ariboflavinique se traduit par une rougeur, avec desquamation, puis ulcération et s'accompagne de fissurations des commissures buccales. On ne note ici *ni saignement, ni inflammation*.

b) *La glossite.*

Depuis la description de SEBRELL et BUTLER, la glossite ariboflavinique est bien connue et a été maintes fois retrouvée en clinique humaine.

Elle est toutefois moins caractéristique que celle de la pellagre ou de certaines hémopathies carentielles comme la maladie de Biermer.

Elle se traduit par des douleurs vives surtout au contact des aliments épicés, ou très chaudes ou très froides. La langue est lisse et brillante, présentant parfois des plaques dépapillées. Son élément le plus caractéristique serait sa couleur *violacée, magenta*, avec reflet bleuâtre.

Nous avons observé une telle glossite dans notre observation II, associée du reste à une chéilite angulaire, qui guérie une première fois par la riboflavine, rechuta 18 mois plus tard sous un aspect identique. La riboflavine guérit parfaitement.

c) *La dermite faciale séborrhéique.*

Elle est le troisième signe important de ce groupe.

Son siège est bien défini : sillons naso-génien, peau sous-

narinaire et sillons naso-labiaux, s'étendant parfois à la zone interne des sourcils, aux paupières, à la partie inférieure du front, aux oreilles et au menton, ces dernières localisations étant rares.

Son aspect n'est pas celui d'une simple desquamation. Les pores cutanés sont dilatés et obstrués par des sécrétions sébacées très adhérentes, résistant au grattage. Ces grains séborrhéiques reposent sur une peau dure et sèche. L'ensemble a été comparé par VILTER et SPIES à une peau de requin, les grains de matière sébacée eux-mêmes, à un givre d'urée (JOLIFFE) ou à des gouttes de cire (SMITH).

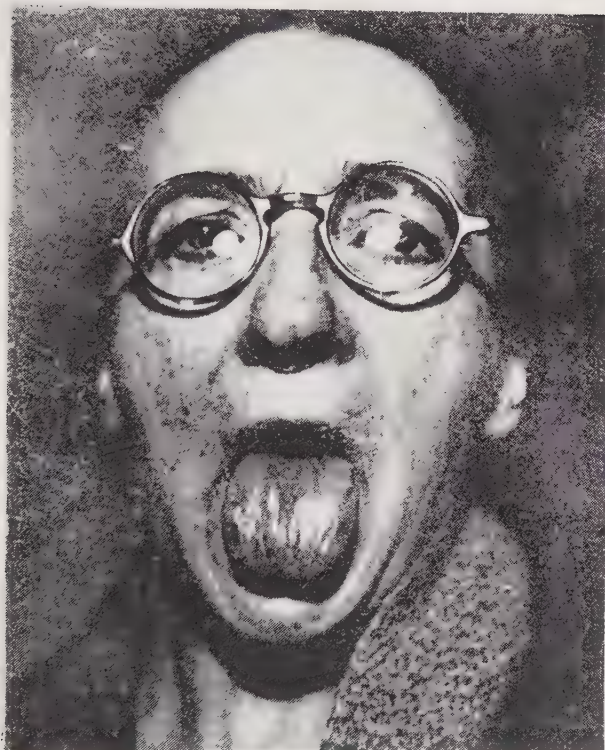
d) *Les autres manifestations cutanées.*

D'autres manifestations du même type pourraient être dues à l'aribo flavinose: diverses stomatites commissurales; certains eczéma. SYDENSTRICKER, GEESLIN, TEMPLETON et WEAVER décrivent une dermatose sèche, atypique, des mains dont ils publient des photographies en 1939 dans leur article de *Journal of American Medical Association* et qui guérit par l'administration de hautes doses de riboflavine.

Dans notre observation II, la malade présentait à la plante du pied et aux orteils un eczéma prurigineux qui guérit lors de l'administration de riboflavine. Rappelons que dès 1939, WINTERSEEL avait, chez le chien, guéri un eczéma par de la vitamine B₂ synthétique. KRISTENSEN et VENDELL ont signalé également la guérison de certains eczéma: prurit et lésion par la vitamine B₂.

2. — LES SIGNES OCULAIRES.

La connaissance des signes oculaires de l'aribo flavinose est plus récente que celle des troubles cutané-muqueux. Leur description a singulièrement enrichi le tableau clinique de la maladie. Leur valeur diagnostique est indiscutable. Certes, dès 1931, les travaux de DAY, LANGSTON et O BRIEN avaient fait connaître la cataracte dans l'avitamine du rat. Cette notion a soulevé du reste nombre de critiques et en tous cas il semble démontré que la cataracte ne se rencontre jamais dans la maladie humaine. C'est cependant en étudiant les signes oculaires de l'aribo flavinose du rat, qu'en 1939 BESSEY et WOLBACH découvraient un signe majeur, précoce, fréquent et d'aspect assez spécifique, la vascularisation cornéenne que bientôt SYDENSTRICKER et ses collaborateurs retrouvaient chez l'homme. En fait, la symptomatologie oculaire leur apparut bientôt très riche, comprenant des signes fonctionnels et des signes objectifs, signes qui ont été étudiés surtout aux Etats-Unis par SYDENSTRICKER, SEBRELL, CLECKLEY et KRUSE, et à Shanghai par H. C. HOU. Ces recherches ont été rapportées en France par GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE pour les



Glossite ariboflavinique
(Observation III)

premières, et par notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON pour les secondes. En Angleterre, divers auteurs ont étudié également ces signes oculaires dans ces toutes dernières années, reprenant dans l'ensemble la description originale de SYDENSTRICKER : DUCKWORTH, en 1942 ; GREGORY en 1943 ; LYLE, MACRAE et GARDINER ; FERGUSON ; STANNUS, en 1944.

Assez fréquemment, les malades se plaignent de photophobie, de sensations de picotements, de brûlures oculaires et de fatigabilité de la vision. SYDENSTRICKER retrouve ces signes chez la plupart des 47 sujets qu'il a observés. HOU qui rapporte également 47 observations de troubles oculaires ariboflaviniques, note de la photophobie dans 42 cas. Le malade de notre observation 1 présentait des douleurs oculo-palpébrales très vives, à titre de piqûres et de brûlures intenses et permanentes, persistant à l'obscurité.

Beaucoup plus spécifiques sont les signes objectifs. *La conjunctivite* est un signe souvent rencontré, HOU la signale 46 fois sur 47, la conjunctive est rouge et œdématisée. Parfois un certain degré de blépharite s'y associe. Notre malade N° 1 présentait une conjunctivite intense, notre malade N° 2 de simples brûlures oculaires. HOU a ajouté aux signes décrits par SYDENSTRICKER les phlycténules de la conjunctive et de la cornée qu'il a observées dans 75 % des cas.

L'atteinte cornéenne, est fondamentale. L'accident oculaire caractéristique de l'ariboflavinose est en effet, le développement *en dehors de toute kératite* d'une vascularisation cornéenne. Le signe le plus précoce est l'injection péri-cornéenne. SYDENSTRICKER l'observe 45 fois sur 47, HOU 47 fois sur 47. Suivant son intensité, on peut la voir à l'œil nu, à la loupe, ou à l'ophthalmoscope. Elle est toujours évidente à la lampe à fente ou microscope cornéen. Elle consiste en une congestion et une prolifération marquée du plexus péri-limbique. Il s'y joint souvent en règle, une congestion des vaisseaux conjonctivaux avec injection très nette des vaisseaux du fornix et parfois une congestion modérée de l'iris avec pigmentation de sa face antérieure. A un stade plus avancé, le plexus péri-limbique engorgé donne naissance à de très fines boucles capillaires qui débordent sur l'étroite zone avasculaire située entre le plexus et la jonction scléro-cornéenne. L'envahissement de cette zone avasculaire est un signe précoce et très spécifique. Cependant, récemment, STANNUS après l'examen des yeux de 5.000 sujets entre 3 et 93 ans, à la lampe à fente, conclut qu'il y a toujours un plexus limbique total et qu'il n'y a pas de zone avasculaire entre le plexus limbique et la jonction scléro-cornéenne. D'après lui, ce fait enlève beaucoup de sa valeur à ce signe d'aribo-flavinose.

Plus tard, la cornée est envahie, c'est le stade de vascularisation cornéenne. Les boucles capillaires envahissent en dehors de toute kératite, la cornée, sous son épithélium antérieur, en s'anastomosant

entre elles. C'est donc une vascularisation *abondante et superficielle*. Toutefois, quelques fins capillaires pénètrent la profondeur de la cornée et parfois réalisent un réseau profond. La vascularisation cornéenne a été retrouvée 37 fois par SYDENSTRICKER et 31 fois par HOU. Quand la carence devient chronique, on peut noter une vascularisation cornéenne totale, avec des opacités cornéennes d'aspect nuageux, superficielles et interstitielles. Les opacités cornéennes ont été retrouvées dans 30 % des cas par HOU. Enfin, ce dernier auteur a observé dans des carences très accentuées, 9 cas d'*ulcération* de la cornée.

On voit que ces manifestations oculaires, en particulier au niveau de la cornée, sont fréquentes et d'aspect singulier. Leur précocité en fait un signe précieux pour le dépistage des carences légères.

Ces troubles de la vascularisation limbique et cornéenne sont les mêmes chez l'homme que ceux décrits chez le rat par BESSEY et WOLBACH et par ECKARDT et JOHNSON. La succession des phénomènes étant la même. Ces derniers auteurs interprètent ces phénomènes comme une réponse à l'asphyxie locale. Normalement, la cornée respire à travers ses couches superficielles : l'absence de ferment jaune empêcherait l'épithélium de respirer normalement, ce qui, par compensation, entraînerait le développement de la vascularisation antérieure. D'après PHILPOT et PIRIE (1943), l'apport cornéen normal en riboflavine serait dû aux sécrétions lacrymales beaucoup plus qu'au sang des parties limitrophes. Le développement vasculaire suppléerait à ce déficit de l'apport lacrymal. Ainsi le développement vasculaire précéderait l'épaississement cornéen ; cette précession étant caractéristique de l'ariboflavine, par opposition à la vascularisation de l'avitaminose A, décrite par WOLBACH et HORVE en 1925, qui n'est pas primitive, mais secondaire à la kératinisation de l'épithélium cornéen. Contrairement toutefois à l'opinion de la plupart des auteurs, STANNUS pense que dans l'ariboflavine c'est également la prolifération cellulaire qui est primitive et qui stimule les plexus limbiques à mettre en fonction des nouveaux vaisseaux. Il qualifie les deux types de vascularisation cornéenne par carence A et B₂ de « similaires, sinon identiques ».

La baisse de l'acuité visuelle est également un symptôme fréquent et important de la maladie. Les malades se plaignent de fatigue de la vue, d'impossibilité de lire. A l'examen, la baisse de l'acuité visuelle, non améliorée par des verres correcteurs, est évidente. HOU retrouve ce trouble dans 89 % des cas, STANNUS l'avait signalé dès 1912 comme accompagnant parfois son syndrome de stomatite marginale. Cette baisse de l'acuité visuelle serait, pour cet auteur, due au fait que l'ariboflavine entraîne une dysergie capillaire à laquelle le nerf optique est très sensible, ce mécanisme intervenant comme cause de la plupart des névrites optiques rétrobulbaires. Pour THEORELL, l'action de la lumière sur la riboflavine libre de la rétine pour-

rait être à l'origine de l'influx nerveux optique, d'où cette baisse d'acuité dans la carence B_2 .

L'héméralopie est un signe de moindre importance clinique. On sait, en effet, que c'est l'avitaminose A qui conditionne les grandes héméralopies carentielles. Le défaut d'adaptation de la rétine à l'obscurité, mesuré avec un appareil spécial, l'adaptomètre, est même devenu un des tests les plus sensibles de la carence en vitamine A. Avec des précautions, bien précisées par HARRIS et ABBASY en répétant les déterminations, la valeur de ce test est certaine. Cependant, les renseignements fournis par ce test et les résultats donnés par le dosage de la vitamine A dans le sang, par la méthode spectro-photométrique de A. CHEVALLIER ou du carotène par la méthode colorimétrique basée sur la réaction de KARR et PRICE ne sont pas absolument parallèles.

D'autre part, ADLER et EULER dans la rétine de poisson, BRUNNER et BARONI dans la rétine de vache, KOSHARA et HAUG dans la rétine humaine dénotent la présence de riboflavine libre. Aussi semble-t-il que comme la vitamine A, la vitamine B_2 intervienne dans le mécanisme rétinien de la vision. En 1942, BOLLANGER et SWYNGHEDAUW décèlent à l'adaptomètre des héméralopies latentes souvent résistantes à l'administration de vitamine A. Par contre dans les cas résistants, la riboflavine a amené une guérison rapide. Peut-être peut-on rapprocher de ces faits les cas de pellagre avec héméralopies que BILLOD avait décrit à l'asile d'aliénés de Saint-Gemmes. Sans que ce signe ait donc jusqu'à présent un intérêt majeur au point de vue clinique, le trouble de la vision, en lumière faible, constaté dans l'ariboflavinose semble démontrer le rôle indéniable de la vitamine B_2 à côté de la vitamine A dans la physiologie rétinienne.

Tels sont les signes oculaires de l'ariboflavinose humaine. Ils sont nombreux, de valeur inégale, le plus important par sa précocité et sa spécificité étant bien l'injection péri-cornéenne. A ces signes, il convient de joindre certains faits montrant bien le rôle important de la riboflavine au niveau de l'œil. En 1939, P. H. POCK STEEN publiait les observations de 109 sujets atteints de sprue, présentant divers troubles oculaires : photophobie, kératite, conjonctivite, leiodystonie, troubles de la vision crépusculaire, très nettement améliorés par l'administration de riboflavine.

D'une façon générale, en effet, une façon commode pour rapporter ces signes oculaires à la carence en vitamine B_2 est d'étudier l'effet du traitement. Les divers signes ne réagissent pas avec la même rapidité à l'administration de vitamines B_2 . L'ingestion de 5 à 15 mgr. par jour de riboflavine, d'après SYDENSTRICKER, fait disparaître en 48 heures les picotements et brûlures oculaires ainsi que la photophobie. L'acuité visuelle s'améliore, l'injection péri-cornéenne disparaît et les vaisseaux s'affaissent. Si les signes sont plus accen-

tués, le traitement doit être prolongé, il faut de cinq à quinze jours pour faire régresser la vascularisation cornéenne et les opacités cornéennes. Chez nos malades, l'administration par voie parentérale d'un total de 18 mgr. de riboflavine pour une série a suffi pour faire regresser très rapidement tous les signes oculaires.

Si on cesse d'apporter la vitamine B₂, la rechute est rapide : en huit jours, réapparition de la conjonctivite et de la congestion limbique, Deux à trois jours après, de l'injection cornéenne, enfin, des opacités cornéennes qui se reproduisent en règle au même endroit que lors de la première atteinte. Une reprise du traitement guérit à nouveau ces signes. Tels sont les signes oculaires de l'ariboflavinoase qui réagissent si bien au traitement par la vitamine B₂. Par contre, SYDENSTRICKER et ses collaborateurs ont bien montré que ces lésions cornéennes n'étaient absolument pas modifiées par l'adjonction au régime carencé de thiamine, d'acide ascorbique, d'amide nicotinique et de vitamine A. La preuve thérapeutique semble donc avoir été d'une grosse valeur.

Signes cutanéomuqueux et signes oculaires sont les plus importants des symptômes de la carence B₂. Cependant il faut y joindre quelques signes plus accessoires.

3. — LES SIGNES ACCESSOIRES DE L'ARIBOFLAVINOSE.

L'asthénie et l'altération de l'état général sont fréquents dans les carences accentuées. Nous l'avons observé à un degré très marqué chez un de nos malades. L'administration de riboflavine l'améliora rapidement. R. V. WILTER, S. P. VILTER et SPIES ont signalé également que l'asthénie résiduelle des pellagreaux après nicotinothérapie disparaissait sous l'influence de la riboflavine. Il semble en effet, qu dans les carences prolongées et accentuées le déficit en ferment jaune se traduise enfin par un symptôme de signification très générale et d'allure assez grave et non plus par des signes mineurs tels que ceux que nous avons décrits jusque-là.

On a décrit également toute une série de *troubles nerveux*. A côté de la baisse de l'acuité visuelle, STANNUS cite la baisse de l'acuité auditive, des paresthésies, des parésies, des ataxies. Il est difficile d'attribuer absolument tous ces signes accessoires à la carence en vitamine B₂. Peut-être relèvent-ils plutôt d'un déficit associé, en thiamine ou en pyridoxine dont la carence détermine des symptômes du même ordre : nervosité, insomnie, asthénie, insécurité de la marche, crampes musculaires (SPIES, BEAN et H. ASHE).

III. — Évolution et pronostic.

Spontanément, l'aribo flavinose évolue vers l'aggravation des signes cutané-muqueux et oculaires. Lorsqu'elle tend à devenir chronique, nous avons vu qu'apparaissaient alors des lésions impressionnantes des lèvres et au niveau des yeux, des opacités cornéennes multiples et parfois des ulcérations toujours graves. L'état général s'altère alors sérieusement. Peu d'observations sont relatées de cas aussi graves. Le fait rapporté récemment par FIELD et WISE d'une aribo flavinose mortelle chez l'homme est jusqu'à présent inédit. Ces auteurs ont retrouvé fait remarquable, une dégénérescence graisseuse hépatique, un « yellow-liver » et une infiltration lipidique des tubes contournés du rein. Ces faits sont à rapprocher de ceux observés dans l'aribo flavinose expérimentale du chien par LILLIE et SEBRELL. En somme, hormis cette observation, l'aribo flavinose semble évoluer de façon lente et conserve un pronostic bénin. Encore une fois, il y a là un paradoxe encore mal expliqué entre l'importance extrême des flavines dans la respiration cellulaire et l'allure somme toute bénigne de l'aribo flavinose chez l'homme.

Sous l'effet du traitement par la ribo flavine les signes rétrocedent rapidement. Signes cutanés et oculaires légers guérissent en deux à quatre jours, les lésions plus accentuées persistent huit à quinze jours, voir davantage (trois semaines) pour une dermite faciale dans un cas rapporté par HOU. Pour moins spectaculaire qu'il soit que celui obtenu dans la pellagre avec l'amide nicotinique, ce résultat est très démonstratif. Dans notre première observation, les signes oculaires ont régressé les premiers, dès les premières piqûres. L'asthénie a été très longue à s'atténuer. Dans le second cas, ont successivement disparu la chéilité angulaire, puis la glossite, enfin les brûlures oculaires et l'eczéma plantaire.

Un élément important à signaler dans cette évolution est la *rechute*, en cas d'arrêt du traitement, avant la reprise d'un régime équilibré et non carencé. Les signes oculaires réapparaissent, nous l'avons déjà vu en une semaine, les troubles cutanés ultérieurement. La nouvelle maladie reste aussi sensible à la vitaminothérapie que la première. La possibilité de rechute à long terme est certaine : nous avons observé ainsi une rechute très intéressante à 18 mois du premier traitement, et là encore, les signes ont aussi bien rétrocedé la seconde fois que la première au traitement flavinique.

En résumé, évolution lente, de nature habituellement bénigne, hormis des complications locales sérieuses, comme l'ulcération cornéenne ou une issue mortelle rarissime si même elle existe ; évolution interrompue rapidement par l'administration de ribo flavine, mais sujette à des rechutes.

Tels sont les signes et l'évolution de l'aribo flavinose pure et complète de l'homme adulte. En pratique, cette maladie dans ses formes pures revêt dans la majorité des cas, des aspects dissociés, les deux grandes classes de signes oculaires et cutanéomuqueux s'associant assez rarement. D'autre part, plus fréquentes sans doute que les formes pures, sont les formes associées à une autre carence surtout à une anicotinose. Enfin, certaines formes de l'enfant soulèvent des problèmes un peu particuliers. D'où une série d'aspects cliniques de l'avitaminose B₂ dont nous allons maintenant envisager l'étude.

FORMES CLINIQUES

1^o. Les formes dissociées.

On peut décrire les formes oculaires et des formes cutanéomuqueuses d'aribo flavinose. Chose curieuse en effet, dans la plupart des observations, c'est l'une de ces séries seule qui existe ou tout au moins qui prédomine largement. Cette dissociation symptomatique au cours d'une avitaminose, n'est d'ailleurs pas chose particulière à la riboflavine. C'est une notion générale de vitaminologie sur laquelle le Professeur JUSTIN-BESANÇON a insisté, en particulier dans la pellagre, qui se présente si volontiers sous des aspects dissociés : forme digestive, forme cutanée, et forme neuro-psychiatrique.

Les premières observations de stomatite marginale de STANNUS comme les observations d'aribo flavinose expérimentale de SEBRELL et BUTLER, ont trait à des *formes purement cutanéomuqueuses*. Certes, des signes oculaires n'étaient alors pas connus. Mais si des altérations nettes de l'œil avaient existé, comment seraient-elles passées inaperçues aux yeux d'observateurs aussi minutieux ? H. C. HOU sur les 10 pellagreaux avec signes d'avitaminose B₂ qu'il a observés à Shangai a noté 5 formes cutanéomuqueuses pures. Parmi les 82 aribo flavinoses infantiles qu'il a rapportées, il compte 91 % de formes cutanéomuqueuses pures. Cet aspect semble donc nettement prédominer chez l'enfant.

A l'inverse, il existe des *formes oculaires pures*. Sur 47 aribo flavinoses de l'adulte, HOU note très peu de manifestations des lèvres et de la bouche. Par contre, chez l'enfant, il n'observe que 3,8 % de formes oculaires pures. SYDENSTRICKER, chez les adultes, insiste également sur l'extrême fréquence des formes oculaires pures. Nos observations sont la première, un exemple de forme oculaire pure ; la deuxième de forme cutanéomuqueuse avec de très légers signes oculaires ; la troisième de forme cutanéomuqueuse pure.

2^o L'aribo flavinose de l'enfant et du nourrisson.

Elle offre, comme nous le voyons, quelques particularités.

C'est l'étude de HOU qui, sur 186 enfants, d'un camp de réfugiés, découvre que 82 d'entre eux sont atteints d'aribo flavinose par carence

d'apport qui constitue le travail le plus complet sur l'ariboflavinose infantile. La maladie, malgré un état de dénutrition effroyable, avait habituellement un aspect bénin : 66 enfants avaient des chéilites en règle peu accentuées, 7 des signes oculaires et 9 des formes complexes avec les deux ordres de symptômes.

Chez le nourrisson, étant donné l'activité vitaminique de la riboflavine sur la croissance du rat, la question s'est posée depuis longtemps ; de la possibilité de troubles de la croissance dans les régimes pauvres en lait ou dans les régimes à lait pauvres en riboflavine. En fait, la question, n'est pas encore résolue de ces troubles de croissance par ariboflavinose. MULLER en 1937, démontre, que les enfants recevant du lait à fluorescence jaune nette, d'origine flavinique, ne croissent pas plus rapidement ni mieux que ceux prenant du lait à fluorescence bleue. JOSLIN et HELMS ont étudié la croissance de 150 enfants nourris avec un régime normal à base de lait et de glucides et à partir de six mois, de légumes et de farines. La moitié d'entre eux reçurent des vitamines B₁ et B₂ en supplément. Leur croissance : taille, poids, tour de tête et de poitrine, fut remarquablement supérieure à celle des nourrissons témoins. Une expérience complémentaire avec des résultats similaires fut faite également chez des nourrissons au sein dont les mères recevaient les vitamines B₁ et B₂. Ainsi, comme EDGAR, MACRAE et VIVANCO l'avaient vu chez le rat, c'est un complexe vitaminique du groupe B qui semble agir sur la croissance. On sait que la vitamine A agit également sur la croissance pondérale, l'avitaminose A entraînant une baisse du rapport poids/taille comme l'ont montré ORR et RICHARD chez le rat et BLACKFAN et VOLBACH chez l'enfant. (Résultats rapportés par GLANZMANN et P. MEUNIER.) Ainsi, il est encore difficile de préciser à l'heure actuelle le rôle des déficiences flaviniques dans les troubles de croissance du nourrisson et de l'enfant.

Ces troubles de croissance staruro-pondérale ont été observés bien souvent chez de petits français pendant les années de guerre. Notre Maître, le Professeur Robert DEBRÉ a ainsi enregistré une baisse du poids moyen des nouveau nés. LAUNAY, CAYLA et BOULANGER-PILLET sur 23.000 enfants des écoles de Paris ; GOUNELLE, VALETTE et MOINE ; POULAIN dans les écoles lyonnaises : le Service National des statistiques sur les enfants des écoles de la zone sud sont tous d'accord dans leurs résultats : insuffisance du poids moyen, allant de 1 à 7 kilos, insuffisance de taille allant jusqu'à 3 centimètres. Récemment, le Professeur Robert DEBRÉ d'une part, notre ami Jean SETTER d'autre part, ont présenté des revues générales sur l'ensemble de ces troubles. « De l'ensemble de ces données, nous pouvons conclure qu'un grand nombre d'enfants ou d'adolescents français que l'on peut chiffrer approximativement au tiers ou au quart des enfants suivant les régions, ont souffert et pour la plupart souffrent encore d'une nutrition insuf-

fisante » (Professeur DEBRÉ). Il est certain qu'un déficit alimentaire global est à l'origine de ces troubles : protides, sels minéraux, vitamines. Il est fort probable que l'insuffisance de l'apport en riboflavine dans l'alimentation des femmes enceintes et des enfants y joue un rôle important, mais non exclusif. Rappelons qu'en 1925, le fameux » petit déjeuner d'Oslo » préconisé par CARL-SCHIOTZ pour les écoliers dénutris, étaient à base de lait frais, de farine non blutée, de pain de seigle, c'est-à-dire d'aliments à haut pouvoir énergétique et également très riches en riboflavine. Ce type de repas a, on le sait, un effet préventif excellent contre les troubles de mal nutrition chez l'enfant.

3° Les formes associées.

L'aribo flavinose peut, certes, théoriquement, s'associer à de nombreux syndromes de carences. A tel point qu'on a cru, pendant longtemps, que n'existant pas à l'état pur, ces formes associées étaient sa seule manifestation clinique. Si cette notion est fausse sous sa forme trop exclusive, il n'en reste pas moins que les formes associées sont parmi les plus fréquentes de la maladie.

a) *La pellagre.*

Les troubles cutanés du type aribo flavinique ont été décrits dans la pellagre depuis longtemps. Le syndrome de stomatite marginale de STANNUS en est la démonstration. Récemment, encore MARQUES BLASCO, JIMENEZ GARCIA, GRANDE CORIAN, en 1940, ont décrit à la suite de la guerre civile espagnole des syndromes de multicarence avec des signes cutanés du type B₂. Il semble également que SOLER, dès 1781 et RAMPOLLI en 1885 avaient noté chez des pellagres des signes oculaires voisins de ceux décrits récemment par SYDENSTRICKER. Ce sont surtout SEBRELL et BUTLER et SPIES et VILTER qui ont, après l'assimilation de la vitamine PP à l'amide nicotinique, étudié les manifestations nicotino-résistantes de la pellagre. Parmi celles-ci, chéilose, conjonctivite et signes oculaires, asthénie, rétrocedent à l'administration de riboflavine. On a attribué aussi parfois des troubles à l'aribo flavinose, qui sont de nature sensorielle, tels que les névrites optiques (KRYLOV, CRONIN, LEVINE). De son côté, HOU a étudié 10 pellagres porteurs de signes d'aribo flavinose et a retrouvé chez eux tous les signes classiques de la maladie : chez tous la chéilite et la glossite, chez 7 d'entre eux la dermatite faciale et chez 5 d'entre eux des signes oculaires. GOUNELLE, MANDE et GERBEAUX ont fait en France des recherches du même ordre en milieux d'endémie pellagreuse sans résultats positifs. Ainsi l'aribo flavinose fait partie du tableau clinique de certaines pellagres. Celle-ci apparaît

comme une carence en divers vitamines du complexe B. A côté de l'anicotinoase qui reste l'élément responsable des signes majeurs : érythème, troubles digestifs et accidents nerveux, il faut faire une part certaine à l'ariboflavinoase dans sa pathogénie, à côté du reste des carences en thiamine, en pyridoxine, en acide pentothénique et en acide adénylique.

b) *La sprue.*

Les rapports de l'ariboflavinoase et de la sprue sont beaucoup moins bien éclaircis. La sprue est caractérisée, on le sait, par une diarrhée avec élimination exagérée des graisses, du calcium et du phosphore, par une stomatite intense et douloureuse de l'anémie, de l'ostéoporose, de la tétanie, des dermites et des troubles neurologiques divers. La maladie cœliaque ou maladie de Gée-Herter, que l'on observe chez les enfants à partir de l'âge de 1 à 2 ans, est de symptomatologie voisine, mais entraîne en outre des troubles de la croissance staturo-pondérale qui lui ont fait donner le nom d'infantilisme intestinal. Il est apparu depuis longtemps que le trouble essentiel dans ces maladies est un déficit de l'absorption intestinale en particulier des hexoses et des graisses, et consécutivement de certains minéraux, en particulier du calcium excrété sous forme de savons calciques, et de nombreuses vitamines A, B, C, D, K. D'après VERZAR, HUBNER et LASZT, ces troubles de l'absorption des hexoses et des graisses sont dus à une absence de phosphorylation de ces corps au niveau de la muqueuse intestinale. Cette absence étant elle-même la conséquence d'une déficience cortico-surrénale. Ils ont déterminé chez le rat une maladie expérimentale avec dilatation intestinale, diarrhée et stéatorrhée, anémie, ostéoporose et arrêt de croissance en bloquant cette phosphorylation par l'acide mono iodo acétique. Cette maladie expérimentale se rapproche beaucoup de la sprue. Cette absence de phosphorylation serait responsable de l'arrêt d'absorption de la vitamine B₂ et pour ces auteurs, un grand nombre de signes de la sprue sont dus à la carence d'absorption ainsi réalisée. De fait, certains malades peuvent être améliorés par la levure de bière, riche en vitamines B₂. D'autre part, nous avons déjà vu qu'en 1939, POCK-STEEN a rapporté 109 observations de malades atteints de sprue chez lesquels les accidents oculaires ont été rapidement améliorés par la riboflavine.

Ces faits ne suffisent pas à faire de la sprue une avitaminose B₂ par défaut d'assimilation. Il se peut que la déficience en vitamines de l'ancien complexe B₂ joue dans certains cas un rôle important, toutefois rappelons que dans les observations de JESS-BING et BENDT-BROAGER et celle de JUSTIN BESANÇON, CAROLI et IMBONA, c'est l'acide et non l'amide nicotinique qui a entraîné une amélioration des

symptômes. La déficience en riboflavine, en tous cas semble jouer un rôle tout à fait secondaire dans le tableau de cette maladie encore mal connue.

c) *Les formes associées à une carence en aneurine.*

Il est assez courant de dire que l'avitaminose B₂ peut s'associer au béri-béri. En fait cette association semble rare. Un des meilleurs exemples en est les 26 observations rapportées par J.M. RUFFIN, CAYER et PERLZWEIG, en 1944. Ces malades en état de dénutrition extrême présentaient une glossite, une chéilose avec perlèche, une atrophie linguale et des névrites périphériques. Des examens multiples : suc gastrique, urines, protides, sanguins, gastroscopie, temps de prothrombèse, examen oculaire à la lampe à fente, dosages urinaires des vitamines A et C, PP, B₁, B₂ et B₆, ont montré que tous avaient une déficience nette en riboflavine et en aneurine, déficience à laquelle s'ajoutaient dans 5 cas une carence C et dans 7 cas une carence A.

d) *L'ariboflavinoase associée à l'anémie hypochrome par carence martiale.*

L'anémie hypochrome par déficience ferrique s'accompagne assez souvent de chéilose et de stomatite angulaire. En particulier, dans le syndrome de Plummer-Vinson où, au tableau hématologique, se surajoutent des symptômes digestifs : dysphagie et atrophie de la muqueuse des lèvres, de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et parfois comme l'a montré avec P. CHEVALLIER, notre Maître François MOUTIER, de la muqueuse gastrique avec achlorhydrie. Fait étrange, les signes buccaux, en particulier la chéilose angulaire semblent être flavino-sensibles. Dès 1937, HEATH et PATECK signalent ce fait. MURPHY et DARMADJIAN en 1940, rapportent une observation qu'ils qualifient : « Ariboflavinoase associée à une anémie hypochrome idiopathique ».

En 1941, E. MEULENGRACHT et JOERGEN BICHEL rapportent quelques observations de syndromes de Plummer-Vinson avec chéilose angulaire où celle-ci fut guérie rapidement par la vitamine B₂. En 1943, MOORE, MINNICH, VILTER et SPIES rapportent 8 observations d'anémie hypochrome avec chéilose et glossite. Le traitement martial, avec différents composés ferriques ou ferreux entraînent toujours une guérison lente de l'anémie, mais jamais aucune amélioration des signes buccaux. Ceux-ci guérissent au contraire très rapidement par la riboflavine. Ces auteurs estiment qu'il s'agit sans discussion possible d'une association de déficiences martiale et flavinique.

Nous avons eu également l'occasion de voir avec notre Maître le

Professeur JUSTIN-BESANÇON deux observations que nous rapporterons de syndromes de Plummer-Vinson avec chéilite angulaire, où cette dernière guérit par la riboflavine (obs. IV et V), ainsi que les signes buccaux et la dysphagie qui existait dans un cas. L'anémie par contre ne céda que par un traitement martial intense et prolongé.

Ces faits sont, à la vérité, encore difficiles à interpréter. Ce syndrome est-il une association d'ariboflavinose et d'anémie martiale ?

La riboflavine a-t-elle une simple action pharmacodynamique sur la chéilose anémique ? Se développe-t-il au cours de l'anémie hypochrome une carence conditionnée en riboflavine ? Il est impossible d'être très affirmatif.

e) L'ariboflavinose associée à une ostéopathie de famine.

Bien que cette association n'ait pas encore à notre connaissance été signalée, nous en apportons la description qui correspond à notre observation III.

Il s'agit d'une femme chez laquelle la carence d'apport était manifeste et qui présentait une ostéopathie de famine, telle que l'a décrite à plusieurs reprises depuis 1940 notre Maître le Professeur JUSTIN-BESANÇON, ainsi que DECOURT. Associée à cette ostéose existaient une chéilose angulaire et une glossite caractéristique qui ont réagi au traitement riboflavinique.

Il n'est pas exclu que l'on décrive à l'avenir des formes associées à d'autres maladies de carence : avitaminoses diverses, œdèmes cachectiques ; nous n'avons pas eu connaissance de tels cas.

Telles sont les aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés. Que ce soient des formes dissociées monosymptomatiques, des formes incertaines du nourrisson, des formes masquées par les symptômes des affections associées, elles posent toutes des problèmes de diagnostic difficile à résoudre, problème que nous allons envisager maintenant.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'aribo flavinose repose actuellement sur toute une série de tests que nous voulons résumer.

Cliniquement, l'élément qui a le plus de valeur est l'existence d'une vascularisation cornéenne sans kératite. La chéilose angulaire est beaucoup plus banale, ainsi que la dermatite séborrhéique l'association de ces divers symptômes entre eux est évidemment encore beaucoup plus évocatrice. En fait, c'est bien le test oculaire qui est le plus spécifique ; la recherche très fine au biomicroscope oculaire du premier degré de l'atteinte de l'œil qui est la congestion du plexus limbique, en fait également un signe très sensible. C'est ce test qui est actuellement utilisé par les cliniciens dans les enquêtes systématiques portant sur les populations carencées. Nous verrons du reste, au diagnostic différentiel, que la valeur de ce signe a été discutée et qu'il est nécessaire d'y joindre l'épreuve thérapeutique pour que sa signification reste entière.

La recherche de *notions étiologiques* précises est également indispensable au diagnostic. Le calcul approximatif des apports alimentaires en riboflavine comparé à la valeur énergétique du régime et à l'apport glucidique, permet de déceler une carence d'apport ou une carence potentielle qui sont toujours un argument important en faveur de l'avitaminose. Nous savons toutefois actuellement que le mécanisme des avitaminoses humaines sont complexes et qu'en clinique, il faut toujours rechercher en dehors d'un déficit d'apport évident, la possibilité d'un défaut d'assimilation ou d'absorption de la vitamine, ou l'intervention d'un facteur de révélation ou d'un diétotoxique.

Le test thérapeutique est enfin un complément indispensable au diagnostic ; à condition que le résultat soit rapidement obtenu avec de la riboflavine cristallisée, le malade restant par ailleurs à son régime antérieur.

Tels sont les éléments les plus importants du diagnostic. Jusqu'à présent, les méthodes de dosage de la vitamine B₂ dans le sang, les urines ou les matières fécales ne sont pas utilisées en clinique ; sauf le *test de surcharge d'Axebrod*, que nous avons décrit et qui n'est guère encore entré en pratique.

Le *diagnostic des ariboflavinoses* se pose d'ailleurs dans deux conditions essentiellement différentes.

Dans le *premier cas*, il s'agit d'un malade venant consulter l'ophtalmologiste, le dermatologiste ou le praticien de médecine générale pour un symptôme net qui reste à interpréter. C'est dans ce cas que se pose le *diagnostic différentiel* clinique de l'avitaminose B₂. Outre la discussion de l'allure des symptômes, il s'appuiera surtout sur les notions étiologiques, la recherche des autres signes de la série flavinique et le test thérapeutique.

Dans le *second cas*, il s'agit d'une enquête d'hygiène générale que, sur une population qu'il sait d'avance être carencée ou en état de déséquilibre alimentaire, mène le médecin soucieux de rechercher systématiquement l'avitaminose B₂. Dans une enquête de ce genre, le diagnostic repose sur la recherche clinique et surtout sur la découverte du signe le plus fidèle et le plus sensible : la vascularisation cornéenne ; enfin, sur l'effet de la flavino-thérapie.

Nous étudierons successivement ces deux éventualités.

1° Diagnostic différentiel clinique des ariboflavinoses

L'association des troubles oculaires, cutanés et buccaux avec des notions étiologiques évocatrices rend facile dans les cas typiques, le diagnostic d'ariboflavinose. L'effet de la thérapeutique vitaminique qui est rapide apporte un argument supplémentaire. Cependant, nous avons vu la fréquence extrême des formes dissociées et la variété des mécanismes étiologiques de cette avitaminose. C'est pourquoi il nous semble utile de discuter le diagnostic différentiel de l'ariboflavinose sur le plan purement clinique. C'est, croyons-nous, en précisant bien les signes de l'ariboflavinose parmi ceux des affections qui lui ressemble cliniquement que l'on pourra arriver à reconnaître plus souvent cette avitaminose.

Le *diagnostic des signes bucaux* se pose surtout pour la chéilite angulaire et pour la glossite.

Pour la première, on la différenciera assez facilement d'une *perlèche streptococcique*, érosion rouge en règle couverte de croûtelles douloureuses saignant facilement avec une fissure axiale, lésions nettement infectieuses, entourées habituellement de zones d'impétigo et réagissant au traitement antiseptique. Cependant on peut observer la surinfection d'une chéilite carencielle : la riboflavine semble parfois aider à la cicatrisation de certaines perlèches banales ; et peut être une hyporiboflavine favorise-t-elle le développement de cette perlèche infectieuse qui, d'après le Professeur JUSTIN-BESANÇON, s'observerait plus fréquemment depuis la guerre. On ne la confondra guère non plus avec une perlèche *hérédosyphilitique* ou avec des

syphilides fissuraires commissurales. Celles-ci, dans leur forme habituelle, reposent sur une base papuleuse et dure très caractéristique ; mais il existe des formes purement fissuraires dont le diagnostic peut être difficile. En tout cas, les unes comme les autres réagissent remarquablement au traitement spécifique. Par contre, il existe des *perlèches carentielles* qui posent des problèmes difficiles de diagnostic et même la pathologie générale. C'est ainsi que R. DEGOS a décrit, en 1939, une *chéilite fissuraire* dans un syndrome cutanéomuqueux complexe lié à l'avitaminose C et qui peut simuler d'assez près, une ariboflavinose. Chéilite fissuraire, avec lèvres sèches, accompagnée d'une glossite dépaillante, douloureuse, avec teinte rouge foncé, accompagnée également d'asialorrhée. Au niveau de la peau : absence de sécrétion sudorale et sébacée donnant à celle-ci un aspect légèrement ichtyosique avec kératose pileaire. Ces lésions ont été rapidement améliorées par administration d'acide ascorbique.

Nous avons vu que les chéiloses angulaires des *anémies hypochromes* posaient un problème d'étiologie plus qu'un diagnostic différentiel. Dans ce cas, anémie martiale, syndrome de Plummer-Vinson, on essaiera toujours un traitement d'épreuve par la riboflavine en cas de fissures angulaires. Enfin, un dernier type de chéilose pose un problème fréquent : c'est celle qui est due aux dentitions artificielles. Celles-ci, souvent mal tolérées peuvent réaliser un syndrome : perlèche, chéilose, glossite et même séborrhée faciale, si proche de l'avitaminose B₂ que ELLENBERG et POLLACK le qualifient de *Pseudo-ariboflavinose*. Ces auteurs en rapportent 32 observations, NIPPERT et Mac GINBY 3 observations simulant de très près l'ariboflavinose. L'absence d'autres signes de déficience vitaminique, l'existence d'un appareil dentaire, l'inutilité du traitement flavinique, la rapidité de la guérison par les soins stomatologiques permettent le diagnostic.

La *glossite* ne se discute guère qu'avec les autres glossites carentielles. La *glossite* de HUNTER que l'on rencontre dans les anémies Biermériennes a un aspect nettement différent. Subjectivement, elle entraîne souvent des douleurs de la langue d'intensité variable et apparaissant fréquemment par poussées. Au début, ce sont des plaques rouges lisses et brillantes vers la pointe de la langue, douloureuse au contact. Plus tard la langue est lisse, vernissée, dépaillée, rouge. Plus rarement, des formations aphtoïdes, des fissurations linguales peuvent s'y joindre. Les signes associés sanguins, digestifs et nerveux permettent une distinction facile. Il est toutefois intéressant de rapprocher entre elles ces glossites qui proviennent de carences somme toute assez voisines. Il en est de même de la *glossite anicolinique*. La langue est gonflée et rouge à la pointe et sur les bords. A un degré plus accentué, toute la langue est d'un rouge vif et parfois fissurée. Les douleurs sont en règle. Une stomatite

aphtoïde est souvent associée. Ces caractères sont différents de ceux de la glossite ariboflavinique. Cependant, le diagnostic peut en être difficile. En effet, carence en amide nicotinique et carence en riboflavine coexistent souvent au cours des pellagres et des formes associées peuvent se voir. En outre, la glossite anicotinique est souvent un signe isolé précurseur des autres symptômes digestifs, cutanés, ou nerveux de pellagre et peut prêter à discussion. La guérison, d'une extrême rapidité par l'amide nicotinique est le meilleur test diagnostique. La « *glossite simple carentielle* », observée dans des conditions de sévère dénutrition par THAYSEN et par GARCIA très douloureuse, mais d'aspect moins rouge et moins tuméfié est difficile à diagnostiquer. Seule, l'absence de guérison par le traitement flavinique, comme du reste par le traitement nicotinique permet d'isoler cette forme de glossite. Rappelons à ce propos que chez des malades dénutris présentant de fortes brûlures de la langue, SPIES et ses collaborateurs ont obtenus récemment des résultats thérapeutiques appréciables, par l'acide adénylique de la levure.

Le diagnostic des symptômes cutanés, semble-t-il, prête moins à discussion. La *dermatite séborrhéique faciale* a un siège et un aspect bien particuliers. La séborrhée faciale banale a un siège tout différent et s'accompagne en règle de localisation au cuir chevelu et à la région médiothoracique. Toutefois, rappelons que certaines vitamines ont pu être utilisées à titre thérapeutique dans des dermatoses de ce type, en particulier la vitamine A dans l'eczéma séborrhéique du nourrisson. Il n'est pas impossible que la vitamine B₂ intervienne dans quelques cas de ce genre. La pellagre ne prête pas à discussion pour ce qui est de l'érythème pellagreux typique qui est une manifestation anicotinique. On sait que la dermatite séborrhéique faciale avec hyperkératose a été décrite tout d'abord dans la pellagre (JADASOHN, MERX, RANPOLLI), mais qu'elle est due à la déficience en flavine. Il est impossible, évidemment, de discuter ici le rôle encore bien incertain joué par la carence en riboflavine dans certaines dermatoses atypiques décrites par SYDENSTRICKER et certains eczémas. Seul, dans ces cas, le succès du traitement vitaminique est un argument. Encore faut-il savoir que ce succès n'implique pas obligatoirement qu'une carence soit responsable de la maladie en cause : l'action pharmacodynamique de la vitamine pouvant intervenir seule. La même réflexion s'impose à propos de certains cas d'hyperkératose : telle cette observation de cônes cernés de la face dorsale des doigts observés par le Professeur GOUGEROT chez un pellagreux et que JUSTIN-BESANÇON rapproche des troubles cutanés ariboflaviniques. Certaines hyperkératoses folliculaires semblables ont été rapportées à l'avitaminose A, d'autres à l'avitaminose C (NICOLAS). Il est probable en effet que plusieurs vitamines peuvent jouer un rôle dans le traitement de ces troubles.

Le diagnostic des signes oculaires est également intéressant.

Il n'est guère question de discuter toutes les conjonctives et les kératites de causes diverses. Ce qu'il est nécessaire d'affirmer actuellement, c'est qu'il ne faut pas manquer, devant des troubles oculaires chroniques de discuter à leur origine à côté des facteurs infectieux bien classiques; la possibilité d'un élément carentiel. Trois diagnostics surtout paraissent intéressants.

La kérato-conjonctive phlycténulaire, caractérisée par des phlycténules conjonctivales et cornéennes aboutissant à l'ulcération, s'accompagne d'une légère rougeur en pinceau toujours périkératique. Rappelons que pour Hov, les phlycténules sont très fréquentes dans l'aribo flavinose. Mais dans la kérato-conjonctivite phlycténulaire qui survient surtout chez l'enfant et semble lié souvent aux troubles de primo-infection tuberculeuse, il n'y a jamais de vascularisation cornéenne.

La kératite interstitielle syphilitique se distingue nettement des troubles aribo flaviniques. L'infiltration avec apparition de nébulosités intra-cornéennes précèdent la vascularisation cornéenne d'une part; d'autre part, cette vascularisation cornéenne est postérieure: c'est le plexus rétrocornéen qui se développe le plus et non le plexus antérieur sous-épithélial. Enfin, le plus souvent, ce sont les enfants ou les adolescents hérédosyphilitiques qui présentent cette affection et on peut retrouver chez eux les deux autres éléments de la triade de Hutchinson: les malformations dentaires et la surdité, ou d'autres stigmates de syphilis congénitale. Le traitement actif est ici le cyanure de mercure et le novarsénobenzol associés à l'atropine locale.

Les troubles oculaires de l'avitaminose A posent du fait de leur origine carentielle et de certaines analogies incontestables, des problèmes plus difficiles.

L'aspect oculaire de la *xérophthalmie* au microscope cornéen est bien différent. Le début se fait par un dépoli de la conjonctive aboutissant aux petites taches triangulaires de Bitot. Puis, la cornée perd son éclat et s'infiltré avant de devenir mate et opaque. Ultérieurement, des ulcérations cornéennes et des infections graves de l'œil peuvent se produire. Le fait le plus important pour le diagnostic avec l'aribo flavinose est que, dans cette maladie, l'hypérémie conjonctivale, la pénétration vasculaire de la cornée sont toujours secondaires. La kératite vient d'abord, la vascularisation ensuite. En fait, certains auteurs, en particulier STANNUS, ont insisté récemment sur le fait qu'au début cette différenciation était discutable et que les troubles oculaires des deux avitaminoses étaient très voisins. En tout cas, le traitement vitamínique apporte un test diagnostique précis. En outre, rappelons que ce diagnostic ne se pose guère que

chez le nourrisson et le très jeune enfant, la xérophtalmie ne s'observant guère qu'à cet âge.

Nous avons vu que devant une héméralopie acquise, non héréditaire, un problème du même ordre se posait. Si la carence en vitamine A semble l'élément principal déterminant l'héméralopie, il semble que l'aribo flavinose puisse entraîner également certains troubles de la vision crépusculaire. Ainsi s'affirme une certaine analogie clinique entre des deux avitaminoses.

Ainsi le signe de *vascularisation cornéenne* paraît être *sensible et spécifique*. C'est tout au moins l'avis de nombreux auteurs : SYDENSTRICKER et ses collaborateurs, WIEHLE et KRUIZE, TISDALL et ses collaborateurs, GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE.

Cependant ce signe n'est pas accepté par tous les auteurs sans scepticisme et récemment de nombreuses critiques lui ont été opposées.

En Angleterre, STANNUS montre par l'examen à la lampe à fente de 5.000 sujets que l'envahissement vasculaire de la zone avasculaire limbique est un fait banal et très fréquent ; SCOTT conclue après l'examen de plus de 2.000 soldats que la vascularisation cornéenne résistant à la thérapeutique flavinique est un fait très commun et avoue que le seul test cornéen ne peut permettre d'affirmer l'avitaminose B₂. FERGUSON nie également sa spécificité. Aux Etats-Unis SANDSTEAD après examen de 366 personnes noté des vascularisations cornéennes dans des proportions variant suivant les groupes de 17 à 80 %. La réaction au traitement (5 mgr. de riboflavine par jour) est nulle. Ce signe lui paraît banal en particulier chez les sujets âgés. SCARBOROUGH paraît traduire l'opinion la plus avisée ; pour lui SYDENSTRICKER a raison ; il existe bien une vascularisation cornéenne dans l'aribo flavinose. Mais des vascularisations du même type peuvent s'observer dans d'autres carences nutritives et chez des sujets âgés.

En conclusion de ce diagnostic différentiel des *signes oculaires*, il ne faut donc accepter comme signe spécifique qu'une vascularisation cornéenne antérieure, nette, chez un sujet de moins de 50 ans et réagissant à l'épreuve thérapeutique sans discussion.

Enfin se pose le diagnostic des *autres signes* de l'aribo flavinose : asthénie et petits signes nerveux, baisse de l'acuité sensorielle, petite ataxie, parésie, etc... Il n'est pas absolument prouvé que ces signes relèvent chez l'homme de la carence en riboflavine. Si dans certains cas, ils réagissent bien au traitement par cette substance d'autres fois elle reste sans action. Rappelons que des signes voisins peuvent relever de carences voisines.

Les signes nerveux de la carence en *aneurine* sont trop connus pour que nous y insistions. L'*anicotinose* entraîne également, on le sait des vertiges, de l'hypoacousie, des paresthésies et des signes de sclérose combinée de la moelle. Plus récemment, SPIES, BEAN et

ASHE ont montré que la *pyridoxine* guérissait chez des pellagreaux, certains signes nicotinorésistants : crampes douloureuses, faiblesse des membres, rigidité musculaire, asthénie. Il semble donc que plusieurs vitamines du groupe B puissent donner par leur carence des symptômes nerveux qui ne sont pas propres à l'aribo flavinose. Cela souligne encore du point de vue clinique la parenté entre ces diverses vitamines.

2° Le diagnostic systématique de l'aribo flavinose par la méthode des enquêtes.

Cette méthode a rendu des services importants à la connaissance clinique de l'avitaminose B₂. Nous avons vu quels en étaient les moyens habituels ; examens systématiques d'un grand nombre de personnes, recherche des signes oculaires et des autres signes cliniques, épreuve thérapeutique. Qu'il nous soit permis de rapporter les résultats d'ensemble les plus importants de ces enquêtes.

Aux *Etats-Unis* diverses enquêtes ont été menées.

JOLIFFE, FEIN et ROSENHEIM ont mené leur enquête à la consultation d'un service hospitalier de New-York. Ils disent retrouver par mois un cas d'aribo flavinose sur une moyenne mensuelle de 272 malades. Leur recrutement se fait dans une population citadine nullement carencée et il est probable qu'il faille y voir des cas d'avitaminose conditionnée par une trop riche valeur énergétique du régime.

SPIES d'une part, J. W. ODEN, L. H. ODEN et SEBRELL d'autre part ont fait porter leurs recherches sur des milieux paysans d'endémie pellagreuse dans le centre et le sud des *Etats-Unis*. Ils ont rapporté surtout des formes associées liées à des carences d'apport.

En 1940 également, utilisant pour la première fois le test oculaire, qu'ils décrivent, SYDENSTRICKER et ses collaborateurs rapportent chez des sujets de la classe moyenne à ration alimentaire suffisamment riche, 45 cas d'aribo flavinose.

En 1941, à New-York, WIEHL et KRUSE, au cours d'une vaste enquête sur des milieux scolaires relèvent, en se fondant uniquement sur le test oculaire, un nombre considérable de cas d'avitaminose B₂. Ils découvrent 4,7 % de cas sur un groupe de 350 enfants ; 75,8 % sur un second groupe de 495 élèves ; 34 % sur un dernier groupe formé d'employés. Le trouble de vascularisation cornéenne leur paraît très commun et l'aribo flavinose une des carences vitaminiques les plus couramment observées.

GOLDSMITH, en 1942, mène une enquête sur les malades du « Charity Hospital » de New-Orleans. Il décrit d'après les signes cutanéomuqueux et oculaires, 68 cas d'aribo flavinose, carence qu'il

considère lui aussi comme l'une des plus fréquemment rencontrées.

KRUPP poursuit, en Californie, une enquête identique sur 400 malades d'hôpital. Il retrouve parmi ceux ci, 12 cas certains de déficience vitaminique et parmi ceux ci : deux cas d'aribo flavinose avec signes buccaux, et un cas de pellagre avec signes d'avitaminose B₂.

Enfin en 1944, RUFFIN, CAYER et PERLZWEIG étudiant un milieu très carencé, avec des troubles disent-ils de « dénutrition historique », décrivent des déficiences vitaminiques complexes. avec dans 26 cas des signes d'aribo flavinose : signes buccaux, test oculaire, dosage urinaire de la riboflavine.

Tels sont les résultats importants obtenus par les auteurs américains dans la détection systématique des déficiences en riboflavine.

En Chine, c'est à Shangaï que H. C. Hou a mené une enquête très riche en observations. Celle-ci a porté sur trois catégories de sujets : des pellagres, parmi lesquels Hou a découvert 10 malades présentant des signes d'aribo flavinose ; des enfants d'un camp de réfugiés effroyablement dénutris : sur 182 enfants Hou a trouvé 82 cas d'aribo flavinose en règle bénigne enfin, des malades de la consultation d'une clinique ophtalmologique chez lesquels ce clinicien a décelé 47 cas d'aribo flavinose en l'espace de 4 mois. On voit que dans cette ville l'avitaminose B₂ est loin d'être rare.

Aux Indes, en 1942, étudiant essentiellement les troubles cornéens AYKROYD et VIRMA, et VIRMA rapportent successivement 13 et 50 observations d'aribo flavinose.

En Afrique, deux auteurs ont poursuivi sur des indigènes des investigations analogues. BARLOVATZ, en 1940, a pu rapporté ainsi, du Congo Belge quelques cas de stomatite angulaire avec glossite et PURSELL, en 1942, 6 cas d'aribo flavinose avec signes cutanéomuqueux.

Au Canada, TISDALL, Mac CREARY et PEARCE ont fait en 1943 une enquête sur les aviateurs du « Personnel Royal Canadien Air Force » en s'aidant du test oculaire : trouble de vascularisation et fatigue oculaire. Ils retiennent 197 cas qu'ils classent en trois degrés d'intensité suivant les troubles de vascularisation. Ils obtiennent un résultat thérapeutique évident sur leurs malades du 3^e groupe, où sont les sujets les plus atteints.

En Angleterre, la première enquête est celle de SCARBOROUGH en 1942 — faite à l'aide du test cornéen. Il rapporte, sur 400 personnes en état de déficience nutritive 70 cas d'injection pericornéenne. Mais il ne retient que 3 cas certains d'aribo flavinose, les autres n'ayant pas cédé au traitement flavinique.

En 1944, SCOTT J. G., observe des soldats de l'armée anglaise. Il trouve des cas avec chéilose, perlèche et glossite deux fois plus souvent chez les Africains que chez les Européens. Il décrit 37 % de cas de vascularisation cornéenne chez les 536 Européens examinés ; et 5 % chez les 1700 Africains examinés à la lampe à fente.

Dans les cas uniquement fondés sur le test oculaire, l'administration de riboflavine est sans résultat et l'auteur est très sceptique quant à la valeur du signe décrit par SYDENSTRICKER.

En France, l'ariboflavinose semble d'une extrême rareté. Dès 1940, 1941, GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE entreprenaient une vaste enquête à ce sujet. Elle portait sur des milieux très différents : prisonniers rapatriés d'Allemagne, malades d'un service hospitalier, adolescents, pensionnaires d'un asile d'infirmités, femmes enceintes, sujets vivants en milieu d'endémie pellagreuse et enfin témoins choisis dans le personnel médical. La méthode de détection choisie a été la recherche de la vascularisation cornéenne à la loupe et à la lampe à fente, test, nous l'avons vu, le plus sensible de l'avitaminose B₂. Leurs conclusions sont les suivantes ; « à vrai dire, les constatations que nous avons faites ont été négatives ; quand nous avons observé quelques minimes vascularisations cornéennes, il s'agissait seulement de quelques fins capillaires irradiant du plexus limbique et empiétant de peu sur la cornée, ou exceptionnellement de quelques boucles à disposition radiaire. L'ingestion de riboflavine à la dose de 5 milligr. par jour pendant 5 jours a paru dans certains cas réduire effectivement le calibre et le nombre de ces quelques rameaux capillaires, mais leur peu d'importance avant l'invitamination ne nous permet guère d'avoir à ce sujet une opinion définitive ». Si aucun cas d'avitaminose B₂ nette n'a été observé par ces auteurs, leur travail est loin d'avoir été vain. Ils ont apporté une suggestion très précieuse quant à l'étiologie de l'ariboflavinose, en cherchant à expliquer le paradoxe entre la gravité des restrictions alimentaires des sujets examinés et l'absence de signes de carence. Sur 56 sujets, ils ont calculé l'apport énergétique total qui est en moyenne de 2.061 calories et l'apport en riboflavine qui est de 580 unités S-B. Cependant 30 sujets ont un apport inférieur à 600 unités S-B. chiffre normal et 8 à moins de 400, chiffre très bas. La conclusion de GOUNELLE et de ses collaborateurs définissant la carence conditionnée en riboflavine est la suivante « il existe donc toute une série de sujets qui ingèrent une quantité de B₂ sensiblement moins élevée que le chiffre communément souhaité de 600 U. S. B. et qui ne présentent cependant pas de signe d'ariboflavinose. Un élément doit à cet égard sans doute intervenir, celui de la valeur énergétique de la ration. En effet, SHERMAN et SHERMAN-LANDFORD admettent un besoin de 20 U. S. B. pour 100 calories ; or, nos régimes sont loin de posséder une valeur énergétique normale, cette dernière s'inscrivant en moyenne pour les 56 rations étudiées à 2061 calories. Reporté à ce chiffre, la proportion précitée de 20 U. S. B. pour 100 calories requerrait la présence de 412 U. S. B. chiffre au-dessus duquel se trouve pratiquement toutes nos rations, ce qui explique d'autant mieux l'absence chez nos sujets du signe oculaire

de la carence. A l'inverse, n'est-ce pas là que résiderait l'explication des signes d'aribo flavinose trouvés par SYDENSTRICKER chez certains de ses sujets soumis à des rations énergétiquement beaucoup plus élevées que les nôtres, mais de composition sensiblement différente (ne serait-ce que par la différence d'apport de pain), les rations devant déséquilibrées uniquement, parce que le taux relatif de vitamine B₂ ingérée serait inférieur à la proportion précitée de 20 U. S. B. pour 100 calories ».

TABLEAU V.
Résultats des enquêtes.
(d'après SEBRELL, modifié).

Auteurs	Année	Pays	Nombre	Critères	Milieux
ODEN et SEBRELL	1939	Géorgie U. S. A.	3	Signes buccaux	Paysans
JOLIFFE et FEIN	1939	New-York	15	id.	Citadins
SYDENSTRICKER	1940	Géorgie	++	Test oculaire	Variés
SPIES et VILTER	1940	Alabama	6 + 45	S. cliniques	Paysans
HOU	1940	Chine	82	id.	Enfants
id.	id.	id.	10	id.	Pellagreux
id.	id.	id.	47	id.	Adultes
BAELOLATZ	1940	Congo Belge	?	S. buccaux	Indigènes
WIEHL et KRUSE	1941	New-York	16	Test oculaire	Enfants
id.	id.	id.	375	id.	Elèves
id.	id.	id.	50	id.	Employés
GOUNELLE	1941	France	0	Test oculaire	Variés
GOLDSMITH	1942	New-Orléans	68	S. cliniques	Hôpital
AYKROYD	1942	Indes	13	Test oculaire	Variés
VIRMA	1942	Indes	50	id.	Variés
KRUPP	1942	Californie	3	S. cliniques	Hôpital
SCARBOROUGH	1942	Angleterre	3	id.	Variés
PORSELL	1942	Afrique	6	S. buccaux	Indigènes
TISBALL	1943	Canada	197	Test oculaire	Aviateurs
SCOTT	1944	Angleterre	?	id.	Soldats
RUFFIN	1944	Baltimore	26	S. cliniques Test oculaire	Dénutris

Notre Maître, le Professeur JUSTIN-BESANÇON poursuit de son côté depuis 1940, une enquête purement clinique sur les malades de la consultation et des services de l'hôpital BROUSSAIS en particulier chez les sujets en état de dénutrition. « J'ai particulièrement recherché » écrit-il « chez les nouveaux malades et notamment chez ceux qui présentaient un état sérieux de dénutrition, l'existence de la chéilose angulaire. Elle m'a paru être d'une fréquence inhabituelle, mais je n'ai pas remarqué chez ces malades l'existence d'injection vasculaire cornéenne. Les cas de pellagre que j'ai observé étaient régulièrement dépourvus de symptômes d'aribo flavinose. Dans un cas, j'ai cru reconnaître cette association d'avitaminose PP et B₂, mais la vérification de la teneur des urines en amide nicotinique faite par

Lwoff à l'Institut Pasteur a éloigné le diagnostic de pellagre. » C'est cependant cette enquête qui a permis de collecter les 3 observations d'aribo flavinose pure que nous rapportons ainsi que les deux cas précités de chéilose angulaire flavinosensible au cours d'un syndrome de Plummer-Vinson.

Toujours est-il que l'aribo flavinose semble d'une extrême rareté à Paris. Il semble que l'alimentation de cette période de guerre ait apporté une quantité suffisante de vitamines B₂, grâce surtout au pain actuel qui, d'après GOUNELLE contient 123 U. S. B. pour les 275 gr. de la ration quotidienne, quantité suffisante tout au moins pour des régimes déficitaires en calories, « On voit » dit GOUNELLE « combien les conditions particulières aux peuples et aux circonstances sont susceptibles d'intervenir ; en France, dans les conditions actuelles qui ne permettent plus la vente du pain blanc pratiquement dépourvu de B₂, la consommation générale du pain actuel concourt à écarter les risques de l'aribo flavinose ».

Enfin, tout récemment, notre collègue et ami J. M. INBONA rapporte, dans le *Médecin français*, son expérience du camp de Buchenwald où il fut déporté pendant de longs mois. Il a observé de nombreuses avitaminoses du groupe B : en particulier B₁ et PP. Il a relevé également, en dépit des conditions précaires d'observations, des avitaminoses B₂. Perlèches et chéilites n'étaient pas rares. Troubles oculaires non plus. Voici ce qu'il en rapporte : « L'aribo flavinose semble avoir été assez fréquente. Un certain nombre de déportés se plaignaient de baisse de l'acuité visuelle avec picotement et brûlures : photophobie surtout. Ils présentaient une prolifération du plexus limbique et cornéen, voir conjonctival. Malheureusement beaucoup de ces examens n'ont pu être faits assez sérieusement par l'absence en beaucoup de camps de lampes à fente. Il serait intéressant de connaître l'avis des ophtalmologistes sur cette question par rapport aux résultats trouvés dans les camps de prisonniers. Malheureusement la dispersion rapide des déportés a fait échapper déjà un lot important de ceux-ci et cependant les conséquences thérapeutiques seraient fort importantes, car un traitement par la riboflavine, si tant est qu'il puisse être institué, permettrait aussi la guérison des autres manifestations de cette carence ». Il est certain que divers facteurs étiologiques intervenaient au maximum dans la genèse de ces troubles : carence alimentaire effroyable ; troubles d'assimilation digestive liée à la diarrhée, etc.

Description des aribo flavinoses par carence conditionnée et des signes oculaires de la maladie aux Etats-Unis ; description de carences d'apport évidentes en Chine ; notion d'un régime très déficitaire peut, s'il équilibre taux de riboflavine et valeur énergétique totale, ne pas donner lieu à une carence vitaminique, tels sont les résultats

très intéressants fournis, outre la description d'un assez grand nombre de cas cliniques, par ces enquêtes systématiques, moyen d'étude de choix en hygiène alimentaire.

Outre ces apports à la clinique et à l'étiologie de l'aribo flavinose, ces enquêtes permettent deux conclusions.

D'une part, la *distribution géographique* de la déficience en ribo flavine semble étendue à la majeure partie du globe. Elle est très prédominante cependant dans les régions où sont déjà fréquemment rencontrées les autres avitaminoses B : pellagre et béri-béri, c'est-à-dire aux Etats-Unis et en Extrême-Orient. Elle semble très rare en Europe. Mais avant de conclure avec certitude il faut reconnaître que les enquêtes ont été beaucoup plus nombreuses et plus étendues aux Etats-Unis qu'elles ne l'ont été jusqu'à présent en Europe.

D'autre part, on ne peut manquer d'être frappé de la disproportion entre le nombre élevé des cas rapportés par les auteurs qui comme WIEHL et KRUSE, n'exigent que les signes oculaires pour faire le diagnostic, et le nombre minime d'observations comportant les signes buccaux. Faut-il véritablement admettre comme le pense SYDENSTRICKER que la vascularisation cornéenne est un signe très précoce et souvent isolé ?

Faut-il au contraire comme plusieurs auteurs en particulier en Angleterre, J. G. SCOTT, STANNUS, SCARBOROUGH et aux Etat-Unis H. R. SANDSTEAD que le test cornéen n'est pas spécifique de l'aribo flavinose ?

Il paraît difficile de trancher ce débat. En tout cas il semble qu'il faille être bien prudent dans ces enquêtes et exiger à côté du simple test cornéen, l'existence d'un autre signe de la carence ou d'une action thérapeutique évidente et rapide de la ribo flavine.

En *conclusion à ce chapitre de diagnostic*, on ne saurait trop insister sur la prudence avec laquelle il faut porter le diagnostic d'aribo flavinose. On a décrit des pseudo aribo flavinoses cutanéomuqueuses : on a insisté sur l'existence de vascularisations cornéennes de même type que celui de l'avitaminose B₂. C'est dire que pour affirmer cette carence, il faut s'appuyer sur des *notions étiologiques évocatrices*, de préférence sur plusieurs *signes cliniques*, et enfin sur une action non discutable du *traitement*.

TRAITEMENT

Les progrès de la chimie biologique ont mis à la disposition des médecins une vitamine B₂ synthétique facile à prescrire.

La riboflavine synthétique *existe* en comprimés de un milligramme administré par voie buccale. Elle est présentée également en ampoules injectables dosées à un milligramme et qui s'administrent par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Les doses sont habituellement de un à trois milligrammes par jour jusqu'à guérison. Chez nos malades, nous avons fait ainsi des séries comportant un total de 18 milligrammes. Cependant, on peut utiliser des doses beaucoup plus élevées : 10, 20 et 25 milligrammes par jour.

D'une façon générale il ne faut pas craindre de prescrire, *surtout* par voie orale, des doses importantes de riboflavine. A ce sujet une expérience très remarquable a été faite par TISDAL, Mc CREARY et PEARCE sur 70 sujets présentant des vascularisations cornéennes très accentuées avec signes oculaires subjectifs très nets. 28 sujets reçurent 9 milligrammes par jour de riboflavine pendant 2 mois : 20 guérirent et 8 restèrent stationnaires. 21 sujets reçurent la même dose pendant un mois : 6 guérirent, 14 restèrent stationnaires, un s'aggrava. 21 sujets restèrent sans traitement : aucun ne s'améliora ; 15 restèrent dans un état identique ; 6 empirèrent. La conclusion s'impose, d'employer si cela est nécessaire des doses élevées et parfois pendant un temps assez long.

La *toxicité* en effet, est nulle. SATO, KUHN et BOULANGER ; WIDENBAUER et WEDEMAYER ont montré cette absence de toxicité. Récemment DEMOLL l'a vérifiée sur de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, aucun accident d'hypervitaminose n'a jamais été noté.

Le traitement par la riboflavine synthétique a l'avantage d'être facile à prescrire et d'apporter un argument diagnostique important en cas de guérison. Cependant il présente quelques inconvénients. Ce corps est encore peu aisé à trouver en France et le traitement n'est guère économique. D'autre part, en certains cas, il est intéressant de faire un traitement plus complexe, apportant, à côté de la riboflavine, des éléments qui complètent son action.

On s'adressera d'abord à un *régime alimentaire* riche en foie, en

viande, en lait, en œufs et à base de pain complet. On pourra utiliser également des levures ou des extraits de levure riches en vitamine B₂, ainsi que des extraits hépatiques dont certains contiennent jusqu'à un milligramme de riboflavine pour 100 centimètres cubes. Ces derniers moyens, en particulier le régime alimentaire, sont indispensables après la cure de riboflavine synthétique, pour éviter les fréquentes rechutes.

On aura intérêt, dans le même ordre d'idées, à prescrire des médicaments à action synergique : plus spécialement vitamines du groupe B (thiamine et amide nicotinique) et certaines hormones en particulier, la cortine qui favorisent la phosphorylation de la riboflavine, aide à sa transformation en sa forme active, le ferment jaune. Par contre, il semble bien, qu'il existe un certain antagonisme entre la thyroxine et la vitamine B₂ : on évitera donc de les prescrire simultanément.

Le traitement de l'ariboflavinoase se présente ainsi dans plusieurs circonstances.

Le traitement prophylactique basé sur le dépistage des déséquilibres alimentaires dans certaines populations, consiste essentiellement, en précautions diététiques : proscription du pain trop blanc et d'une alimentation trop exclusive par le riz ou le maïs ; prescription d'aliments riches en riboflavine ; viande, foie, lait, œufs. Chez l'enfant, nous avons vu que le petit déjeuner d'Oslo excellente précaution contre les troubles de la croissance par insuffisance alimentaire, était riche en lait, en laitage et en farine non blutée, c'est-à-dire riche en riboflavine. Dans les années qui viennent de s'écouler, il a été distribué en France, des bonbons et des biscuits contenant au milieu d'autres vitamines, de la riboflavine.

Aux Etats-Unis, pendant la guerre la riboflavine ainsi que d'autres vitamines a été ajoutée au pain, aux biscuits et au chocolat. Récemment les Sociétés Savantes américaines ont émis le vœu que l'usage de surcharger le pain en riboflavine soit maintenue après la fin de la guerre.

Le traitement curatif de l'ariboflavinoase typique comporte l'injection quotidienne de 1 à 3 milligrammes de riboflavine, parfois davantage, jusqu'à disparition de tous les signes. Ce traitement sera ultérieurement poursuivi en prescrivant de la vitamine B₂ *per os*, des extraits hépatiques ou de la levure et en équilibrant le régime. Chez l'enfant, la dose à prescrire sera de 1 à 2 milligrammes par jour. Rappelons que récemment, dans les méthodes employées par les auteurs anglais et français pour la réalimentation des déportés des camps de concentration allemands, les doses de riboflavine introduites quotidiennement dans la ration sont de 40 milligrammes. A titre documentaire, voici la ration conseillée par les Services de Réanimation-transfusion français pour les sujets en état de dénutrition extrême ; un litre

d'eau, deux litres d'une solution contenant 175 grammes de glucose et 50 grammes d'hydrolysats de protéine par litre. A cette solution étaient ajoutées des vitamines hydrosolubles : aneurine 40 milligrammes, riboflavine 40 milligrammes, acide ascorbique 500 milligrammes, amide nicotinique 400 milligrammes (H. DESCOMPS, KLOTZ et MARTINEAU).

Enfin un traitement comportant des prescriptions similaires, est indiqué également dans la pellagre avec signes ariboflaviques ; la sprue dans certaines de ses formes et certaines hémopathies comme la maladie de Plummer-Vinson où nous avons vu que la riboflavine avait un heureux effet sur la chéilite angulaire ; et d'une façon générale dans toutes les déficiences alimentaires complexes avec signes d'avitaminose B₂.

Outre son action vitaminique spécifique, la vitamine B₂ a sans doute une *action pharmacodynamique* qui a été jusqu'à présent assez peu explorée. Comme de leur côté, les vitamines A, B₁, C ; D, PP ; elle pourrait peut-être rendre des services aux cliniciens, en dehors de toute carence réelle. C'est ainsi que KRISTENSEN et VENDEN et SYDENSTRICKER et ses collaborateurs ont guéri certains eczémas par la riboflavine. Par voie intraveineuse, elle rendrait des services dans certaines crises d'asthme. Elle serait utile pour le traitement de la leucorrhée, la sécrétion vaginale n'étant normale qu'avec un apport suffisant de vitamine B₂ (STAEHLER). Des troubles de la nutrition, de la croissance du nourrisson bénéficieraient de cette thérapeutique, associée du reste, à d'autres médications vitaminiques et hormonales. D'après STEPP, son injection à des diabétiques abaisse la glycémie. Comme la thiamine, elle est donc un accessoire utile, dans certains cas, du traitement insulinaire. En fait, récemment L. OWENS, S. KOCKWERN et E. BROWN, ont étudié à nouveau au point de vue clinique l'effet des vitamines B sur le diabète. Ils n'ont jamais observé ni par la riboflavine seule, ni par son association avec la thiamine, un seul résultat positif : amélioration clinique du diabète, baisse du taux d'insuline nécessaire, hausse de la tolérance hydrocarbonée. Dans un seul cas ils ont pu baisser de 5 unités le taux quotidien d'insuline injectée.

ROSWELL, D. JOHNSON signale l'action thérapeutique de la riboflavine sur les lésions bucco-pharyngées de trois cas de mononucléose infectieuse. Enfin, FARBER et MILLER étudiant 400 tuberculeux pulmonaires gravement atteints avec glossite, stomatite et chéilose, ont attribué ces troubles à des carences en riboflavine et en amide nicotinique, carences dues à des défauts d'absorption (troubles intestinaux) ou d'assimilation (amylose hépatique) et disent avoir obtenu de bons résultats thérapeutiques par la riboflavine. Enfin, on a pu utiliser également la riboflavine en ophtalmologie, en dehors de toute carence. BARRENECHEA, COUTARDO et ARENTSEN ont traités

109 patients atteints d'ulcère de la cornée ou de troubles de la vascularisation de causes diverses par la riboflavine. Ils ont eu de bons résultats dans 70 % des cas dans un délai de 2 à 15 jours. CORNER rapporte l'utilisation de la riboflavine dans les conjonctivites non carentielles et certaines dermatoses. Il a observé deux cas de kératite interstitielle syphilitique améliorées par cette médication.

Ainsi dans les maladies de la nutrition, en dermatologie, en ophtalmologie cette vitamine semble être d'une réelle utilité.

Peut-être l'utilisation plus courante de la riboflavine montrera-t-elle que celle-ci est capable de rendre en thérapeutique des services dépassant largement le cadre, somme toute très restreint, tout au moins en France, des ariboflavinoses humaines nettement caractérisées.

OBSERVATIONS

OBS. I (1). — *Forme oculaire d'ariboflavine par carence potentielle.*
(L. JUSTIN-BESANÇON, A. CORNET, et E. P. ROYER).

M. Bl..., 42 ans, employé d'assurances, est traité fin janvier 1944 pour des troubles oculaires, sensation de brûlure des paupières, injection conjonctivale et blépharite. Les douleurs étant devenues rapidement très violentes, sans lésion locale notable et sans cause apparente, le malade est alors dirigé par le spécialiste vers la médecine générale. Au 15 avril 1944, la sensation de brûlure oculo-palpébrale est intense et permanente, persistant même dans l'obscurité. L'acuité des douleurs est telle qu'elles rendent impossible toute tentative de lecture, et le malade très déprimé envisage à ce moment d'abandonner complètement son emploi.

A l'examen, la conjonctive palpébrale est œdématisée, rouge vif. Sur le pourtour du globe oculaire les vaisseaux sont très apparents, distendus, sinueux, et plus particulièrement à la partie interne des deux yeux au voisinage du sac lacrymal. Les réflexes papillaires à la lumière et à l'accommodation sont normaux. Il n'existe aucun trouble de la motricité extrinsèque.

L'examen somatique ne donne aucun renseignement particulier. On ne note aucun déficit moteur, aucun trouble des réflexes tendineux ni cutanés. La sensibilité est normale. Le foie est indolore, la rate n'est pas perceptible. Les bruits du cœur sont bien frappés. La tension artérielle à 14-9. On ne constate pas d'anémie clinique, et une formule sanguine faite quelques jours plus tard ne révèle rien d'anormal.

Il n'existe aucune manifestation cutanée ni muqueuse. La bouche notamment n'est le siège d'aucune érosion ni ulcération.

M. Bl... n'a présenté aucun antécédent pathologique important. Il nous signale que, vivant seul en banlieue où il a été sinistré, il supporte de grosses restrictions alimentaires depuis près d'un an. A l'exception du mois de juillet 1943, époque des vacances passées à la campagne, il n'a jamais bu de lait depuis plus d'une année, et sa ration de beurre n'a pas dépassé l'attribution légale, soit environ 50 gr. par mois. Il en a été de même pour la viande et le fromage, soit environ 90 gr. de viande par semaine et 150 gr. de fromage par mois. Assez négligent pour son alimentation personnelle, ne mangeant ni œufs ni fruits, ni légumes frais, il se contentait de pommes de terre bouillies, de pâtes, de légumes secs et de lard fumé cuit. Son poids cependant était demeuré stationnaire; aussi ne pen-

(1) Nous remercions très sincèrement nos amis les D^{rs} CORNET, PLUVINAGE et DELBARE de l'aide qu'ils nous ont apportée dans la rédaction de ces observations.

sait-il pas à incriminer à l'origine de ses troubles son régime alimentaire.

La notion d'une alimentation déséquilibrée orientait *a priori* vers une maladie de carence et les manifestations oculaires évoquaient l'avitaminose B₂. Dès le 14 avril on instituait une série d'injections quotidiennes d'un milligramme de lactoflavine par voie sous-cutanée, soit au total 18 mgr. Pendant la durée de ce traitement, le régime alimentaire restait le même qu'auparavant. Dès les premières piqûres, les douleurs oculo-palpébrales s'atténuaient pour s'effacer complètement en deux semaines environ. A ce moment le malade pouvait à nouveau reprendre ses occupations qu'il avait dû interrompre partiellement. L'asthénie devait persister beaucoup plus longtemps et ne disparaissait qu'après un mois d'un régime substantiel comportant une ration équilibrée de protides et de lipides.

OBS. II. — *Forme à prédominance cutanéomuqueuse d'ariboflavinose par défaut d'assimilation digestive* (L. JUSTIN-BESANÇON, A. CORNET et P. ROYER).

Mme Tav..., 54 ans, consulte en novembre 1942 pour une fissure très douloureuse siégeant sur deux commissures labiales, chéilite angulaire bilatérale apparue pour la première fois trois années auparavant. Cette lésion avait évolué par poussées au cours desquelles les lèvres paraissaient blanchâtres, comme couvertes de givre. Simultanément la langue était le siège de douleurs vives au contact des condiments et des aliments chauds ou froids. Il existait sur le visage, au pourtour des lèvres et du nez, des éléments croûteux et suintants, très prurigineux. Après échec de différents traitements locaux sur la chéilite angulaire, pommades ou topiques, de nitrate d'argent, et traitements généraux, huile de foie de morue, autohémothérapie, extrait hépatique, amide nicotinique, on prescrit une série d'injections quotidiennes d'un milligramme de lactoflavine jusqu'à concurrence de 12 mgr. comme dose totale. La cicatrisation est vite obtenue. Glossite et chéilite s'atténuent dès le début du traitement, ainsi que les éléments eczématiformes du visage.

En octobre 1943, apparaît une hypersécrétion nasale avec formation d'une érosion suintante et croûteuse sur la muqueuse de la cloison et de l'aile du nez. Les lésions cèdent en trois mois environ à un traitement local par électrocoagulation. A cette époque, la malade qui croit souffrir d'un lupus, suit un régime très riche en matières grasses et en viande, dont le rôle mérite d'être retenu.

En février 1944, la chéilite angulaire et la glossite font à nouveau leur apparition avec les mêmes caractères que précédemment. La langue est lisse et d'aspect luisant. Au cours de cette poussée de nouveaux symptômes sont venus compléter le tableau clinique. La malade accuse :

Au niveau des globes oculaires, des brûlures et des picotements.

A la plante des pieds, aux orteils, du prurit et de l'eczéma.

Elle se plaint en outre de crampes épigastriques post-prandiales sans lésions décelables de l'estomac ni du duodénum sur les films radiologiques en série.

Par contre, un tubage gastrique avant et après épreuve à l'histamine montre le déficit en acide chlorhydrique libre :

avant épreuve à l'histamine, absence d'HCl.

après histamine : 0,51 0/00

0,80 0/00

0,73 0/00 HCl libre.

La formule sanguine est sensiblement normale : G. R. 4.370.000 ; hémoglobine 92 %. V. G. 1,06 ; G. B. 9.000.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Une gastroscopie faite par le Dr MOUTIER révèle l'existence d'une gastrite atrophique sur le tiers supérieur du fondus, lésion qui n'est pas sans intérêt pour expliquer le mécanisme des accidents.

La notion de la guérison obtenue par la lactoflavine 18 mois auparavant incitait à reprendre ce traitement. Prévision justifiée car une série d'injections atteignant au total 18 mgr. faisait rapidement disparaître la chéilite angulaire, puis la glossite, enfin les brûlures oculaires et l'eczéma plantaire.

**OBS. III. — Ariboflavinose à signes buccaux
associée à une ostéopathie de carence.**

Madame L..., 52 ans, sans profession entre dans le service en novembre 1944 avec le diagnostic de rhumatisme chronique, accusant des douleurs des régions tibiales. Après quelques errements, on parvient à mettre chez elle en évidence un double syndrome.

Tout d'abord une ostéopathie de carence manifeste. Les radiographies des régions douloureuses, puis de l'ensemble du squelette révèlent une strie de Milkman typique sur la partie inférieure du péroné gauche et une strie symétrique sur le péroné droit ; des stries identiques au niveau des trochanters fémoraux et une strie moins nette au 1/3 supérieur du cubitus.

Les dosages de calcium, de phosphore et de phosphatases confirment le diagnostic d'ostéopathie par carence calcique.

L'examen révèle ensuite des signes buccaux très nets. Au niveau des lèvres on note une perlèche bilatérale, non inflammatoire qui existe depuis décembre 1940. La glossite surtout est intense : langue lisse, miroitante, sans papilles, ne présentant ni fissure ni sillon. Les yeux sont atteints d'une conjonctivite banale qu'un traitement local fait céder vite. L'examen ophtalmologique (Dr VOISIN) conclut à une conjonctivite infectieuse et ne révèle aucun trouble de la vascularisation cornéenne.

La formule sanguine montre une légère anémie à 4.000.000 d'hématies et une hyperleucocytose à 10.000 avec 75 % de polynucléaires neutrophiles. La moelle sternale est normale. Le tubage gastrique montre une achylie et une achlorhydrie. La gastroscopie (Dr MOUTIER) montre une muqueuse normale.

L'enquête étiologique révèle une carence évidente. Déjà avant la guerre cette malade vivait avec sa fille de maigres revenus et son alimentation était insuffisante.

A partir de 1940, elle vit seule pendant plusieurs années avec 20 francs par jour. Elle ne mange ni beurre, ni fromage, ni lait, ni viande pendant toute la guerre. Par contre sa ration de pain était normale.

En résumé, il s'agit d'une multicarence modérée avant la guerre, très importante depuis juin 1940. Elle a débuté par une perlèche en décembre 1940, puis sont apparus à partir de 1941 : glossite et douleurs osseuses.

Il semble que d'autres carences inapparentes existent chez elle : en particulier l'épreuve de surcharge de Harris pour la vitamine C montre une avitaminose C très nette, 15 jours étant nécessaires pour équilibrer la malade.

Le traitement par le phosphate de chaux et la vitamine D₂ améliora rapidement l'état osseux.

Le traitement de l'aribo flavinose fut conduit avec des comprimés d'extrait de levure purifié, exempt de tout facteur B autre que la riboflavine et titrées à 5 mgr. et par des ampoules de 5 mgr.

Le traitement débuta en mars 1945, la malade recevant 5 mgr. de riboflavine par jour.

En 15 jours, la perlèche qui durait depuis cinq ans, disparaît définitivement. Après deux séries de quinze jours de traitement la langue était à peu près redevenue normale. La malade actuellement à la campagne n'a pas été revue depuis le mois de juin.

OBS. IV (résumée). — Chéilite d'un syndrome de Plummer-Vinson curable par la riboflavine (Professeur JUSTIN-BESANÇON).

Femme de 35 ans. Dans ses antécédents on note un syndrome gastrique mal défini, qualifié ulcère. Deux interventions chirurgicales, dont la seconde est une gastrectomie. A la suite de cette gastrectomie, apparition d'une chéilite intense avec grosse difficulté de la déglutition. La langue est entièrement dépapillée. Il existe une forte anémie hypochrome.

Sous l'effet d'injections sous-cutanées de riboflavine, la chéilite angulaire et la dysphagie ont rapidement rétrogradé, puis disparu. L'anémie hypochrome n'a nullement été influencée par le traitement flavinique. Seul un traitement martial et arsenical prolongé en vient à bout.

OBS. IV (résumée). — Chéilite d'un syndrome de Plummer-Vinson curable par la riboflavine (Professeur JUSTIN-BESANÇON.)

Femme de 50 ans. Elle présente une anémie hypochrome typique avec altérations des ongles (koïlonychie), associée à une chéilite angulaire et à une dysphagie. Guérison rapide de la chéilite angulaire sous l'influence de la riboflavine. L'anémie martiale ne cède que par un traitement martial très prolongé.

CONCLUSIONS

Nous arrivons au terme de ce travail. Nous avons voulu en présentant trois observations françaises d'ariboflavinose spontanée pure, montrer que cette carence ne devait pas être exclue de l'esprit des médecins français. Nous avons dressé le tableau clinique de cette maladie, tel qu'il nous apparaît à la suite des travaux américains, chinois et français. Nous avons complété cette revue générale par des aperçus sur la nature chimique et le rôle biologique des flavines et par une description succincte des ariboflavinoses animales expérimentales. Il nous semble, en effet, que sans elles, il est impossible de concevoir à quel degré le rôle biologique de la vitamine B₂ chez l'homme, dépasse ce que laisse supposer les symptômes de sa carence. Nos conclusions sont les suivantes :

1° L'ariboflavinose est une maladie rare, bénigne, facile à traiter. Sa rareté est surtout manifeste en France. Mais dès à présent, plusieurs centaines d'observations ont été rapportées à l'étranger. Aussi est-elle utile à connaître. Et non seulement pour le médecin inquiet des problèmes d'hygiène alimentaire, mais également pour certains spécialistes : ophtalmologistes et dermatologistes en particulier. Loin d'être l'apanage des populations en état de dénutrition, l'exemple des observations américaines montre qu'elle se manifeste souvent comme une « maladie de civilisation », comme une carence conditionnée par des déséquilibres alimentaires survenant chez des sujets dont les rations sont suffisantes en calories. Il se peut donc que dans d'autres conditions diététiques que celles existant actuellement, cette carence apparaisse plus fréquemment en France et on ne peut tabler sur sa rareté actuelle pour en négliger l'étude clinique.

En outre, la description des signes buccaux, cutanés et oculaires de la maladie a eu le mérite de faciliter la compréhension de la symptomatologie de la pellagre et de la sprue, inaliéables multicarentielles, dont certains des signes dépendent d'un déficit riboflavinique.

Nous avons, dans la description clinique de la maladie, rappelé simplement les signes cutanéomuqueux : la chéilose, la glossite, la

séborrhée faciale. Nous avons insisté davantage sur les signes oculaires en raison de leur découverte plus récente et de leur gros intérêt pour le diagnostic précoce de la carence B₂ : en particulier sur le plus précieux d'entre eux la vascularisation cornéenne.

2° L'intérêt de cette avitaminose est certain au point de vue de la pathologie générale des vitamines. Elle vérifie certaines notions établies pour d'autres avitaminoses : carences potentielles, avitaminoses associées, carence par défaut d'assimilation digestive. Surtout, elle apparaît comme une carence en un ferment oxydo-réducteur, le ferment jaune de Warburg, comme la pellagre est une carence, en codéhydrase et le béri-béri en co-carboxylase. Il se trouve que l'intérêt biologique de ce ferment, de cette flavo-protéine est très grand, puisque dans l'état actuel de nos connaissances, il semble former, dans les chaînes d'oxydo-réductions cellulaires, la charnière entre le système déshydrogénant et le système oxydant des cytochromes.

3° Si l'efficiencia pathogène de la carence en riboflavine paraît bien limitée quant à la fréquence et à la gravité des troubles qu'elle entraîne, en regard du rôle respiratoire fondamental du ferment jaune, cela ne mérite pas qu'on la néglige au point de vue clinique.

Peut-être existe-t-il en effet des états de déficience relative en riboflavine, qui, sans se manifester par des signes cliniques grossiers, n'en entraînent pas moins des perturbations dans le domaine du métabolisme et des synthèses cellulaires. Croissance, nutrition générale, terrain pathogène en subissent peut-être des contre-coups qui nous restent invisibles, mais qui ne sont sans doute pas sans importance. Des méthodes biologiques ou biochimiques nouvelles nous apporteront peut-être un jour la possibilité de faire la preuve de ces « ariboflavinoses latentes ». Rappelons-nous cette phrase de SZENT GYORGY : « est-ce sûrement la santé parfaite que n'avoir pas le scorbut ? »

4° Aussi bien, le rôle thérapeutique de la riboflavine ne nous paraît-il pas négligeable. Outre, l'ariboflavinose qu'elle guérit en une dizaine de jours, elle rend un service évident dans les maladies carentielles comme la pellagre et la sprue dont certains signes relèvent de sa déficience. Nous avons insisté également sur son action rapide sur certains signes du syndrome de PLUMMER-VINSON (2 observations).

Nous avons vu ses applications pharmacodynamiques dans de multiples affections. Elle peut jouer en effet le rôle d'un médicament intéressant en dehors de toute activité vitaminique, comme l'aneurine, l'acide ascorbique et l'amide nicotinique ont trouvé des utilisations.

tions thérapeutiques dépassant singulièrement le domaine du béri-béri, du scorbut et de la pellagre.

Pour être vrai, la vitamine B₂ ne paraît pas devoir jouer un rôle aussi important en médecine humaine que les vitamines PP, B₁, C ou D. Il n'en reste pas moins que son intérêt pratique est indéniable, que son intérêt en biologie cellulaire est très grand et que son étude est d'une utilité certaine.

Vu : le Président de la thèse,

J. BESANÇON.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Des bibliographies (1) antérieures très importantes existent déjà dans les ouvrages suivants :

MAC COLLUM, ELSA ORENT-KEILES HARRY G. DAY. — *The newer Knowledge of Nutrition*. New-York, 1939.

FONTAINE et RAFFY. — *La vitamine B₂. Actualités scientifiques et industrielles*. Hermann, Paris, 1940.

JUSTIN-BESANÇON. — *L'aribo flavinose. Sujets médicaux d'actualité*. Doin. Paris, 1943.

Nous avons essayé d'établir une bibliographie complète en ce qui concerne les aribo flavinoses humaines, en particulier depuis 1940. On trouvera dans l'ouvrage de FONTAINE et RAFFY les renseignements complémentaires concernant la ribo flavine et les aribo flavinoses animales.

* * *

ADLER et EULER (Von). — *Naturwissenschaften*, 1938, 141, 790.

AXELROD, SPIES, ELVEHJEM and AXELROD (V.). — A Study of urinary. Riboflavin excretion in Man. *Journal of Clinical Investigations*, 1941, 20, 229.

AYKROYD et KRISHNAN. — *Indian Journal med. Research*, 1936, 24, 441.

AYKROYD et VIRMA. — *Indian, méd. Gazette*, 1942, 77, 1.

BALZAR et GIOVANNI. — *Problèmes alimentaires*, 1936, 6, 29.

BESSEY. — *Journal of Nutrition*, 1938, 15, 11.

BESSEY et WOLBACH. — Vascularisation de la cornée du rat et aribo flavinose. *The Journal of experimental Médecin*, 1939, 69, 1.

BOULANGER (P.). — *Bulletin de la Soc. Chimie Biologique*, 1938, 20, 516.

— Exposés annuels de chimie médicale (sous la direction de POLONOVSKI. Masson, Paris, 1938, p. 121.

BOULANGER (P.) et SWYNGHEDAUS. — Héméralopie latente et vitamine. B₂. *Bul. de l'Académie de Médecine*, 21, 7, 42.

1. Nous remercions vivement M. H. SIMONNET pour les précieux renseignements bibliographiques qu'il a mis à notre disposition.

- BOURQUIN et SHERMANN. — *The Journal of American Chem. Soc.*, 1931, 53, 3, 501.
- BLAKFAN et WOLBACH. — Troubles de la croissance et avitaminose. *A. Journal Ped. Amér.*, 1933, 3, 679.
- BOAS FIXSEN et ROSCÖE. — *Nutrition Abst. and Reviews*, 1938, 7 et 8, 823 et 281.
- BRAUSEY, HUNTER, MAGEE, MILLIGAN. — Influences de suppléments de vitamines sur la croissance, la santé et le bon état général. *British Méd. Journal*, 1944, 1, 77.
- BARRENECHEA, CONTARDO et ARENTSEN. — Treatment of Corneal Diseases by Riboflavin. Cités in *Jama*, 1943, 123, 969.
- BARLOVATZ. — *Annales Soc. belge de médecine tropicale*, 1940, 21, 13.
- CARLSSON et SHERMANN. — *Journal of Nutrition*, 1938, 15, 57.
- DE CARO et LOCATELLI. — *Quad della Nutrizione*, 1938, 5, 11.
- CHATELIER. — *Revue de stomatologie*, 1938, 40, 301.
- CHICK. — Compte-rendu 1 du 16^e Congrès international de Physiologie de Zurich, 1938, 69.
- CORNER. — L'administration de riboflavine à des hérédo-syphilitiques. *British méd. Journal*, 1943, 645.
- COUNCIL ON PHARMACY AND CHIMISTRY. — *J. A. M. A.*, 1937, 108, 1340.
- CLARK (A. B.). — Disease of the eye in Pellagra. Nat. Conf. on Pellagra Columbia, 1910, 275.
- CORNBLEET, KIRSCH, BERGLIN et SOLOMON. — Excrétion de thiamine, riboflavine, niacine et acide pantothénique dans la sueur humaine. *J. A. M. A.*, 1943, 122, 426.
- DANN (W.-J.). — *Journal of Nutrition*, 1936, 11, 451.
- DARBY et DAY. — *Journal of Nutrition*, 1938, 16, 209.
- DAY, LANGSTON et O'BRIEN. — *Amer. Journal Opht.*, 1931, 14, 1.009.
- DOXIADIS. — *Monat. Kinderheilkunde*, 1937, 70, 369.
- DEBRÉ (R.). — La santé des enfants français, *Revue de Paris*, 1945, 4, 55.
- DEGOS. — Dermatoses, glossite et cheillite avitaminiques. Dans diverses communications. *Bull. Soc. fr. Dermatologie*, janvier 1939; *Annales et Bul. Dermatologie*, septembre 1942; *Bull. Soc. fr. Dermatologie*, novembre 1942; *Bulletin médical*, 15 février 1943.
- DESCOMPS (H.), KLOTZ et MARTINEAU. — Réalimentation des déportés. *Le Médecin français*, 1945, 43, p. 3.
- DUGKORTH. — L'Ariboflavinose. *British Méd. Journal*, 1942, 1, 582.
- DUBOIS (R.). — Les maladies cœliaques. Masson, 1939, Paris.
- ECKARDT et JOHNSON. — *Arch. ophtalmologiques*, 1939, 21, 315.
- EDGAR, MACRAE et VIVANCO. — *The Bioch. Journal*, 1937, 31, 879.

- ELVEHJEM, MADDEN, STRONG et WOOLEY. — *Journal of Amer. Chem. Soc.*, 1937, 59, 1767.
- EULER (Von). — Rapports et discussions sur les vitamines et les hormones. 6^e Conseil de Chimie universelle de Bruxelles, octobre 1937. Gauthier-Villars, Paris, 1938.
- EL SADR (M. M.). — Eye lesions associated with riboflavin deficiency in *Man. Chem. and Industr.*, 1939, 58, 1020.
- ELLEMBERG (Max et POLLACK. — Pseudo ariboflavinis. *J. A. M. A.* 1942, 119, 790.
- FONTAINE et RAFFY (Anne). — La vitamine B₂. Actualités scientifiques et industrielles Hermann, Paris, 1940.
- FIELD et WISE. — Fatal probable riboflavin deficiency in *Man. Journal of Clinical Investigations*, 1939, 18, 474.
- FARBER et MILLER. — Niacin and Riboflavin Deficiency in Tuberculosis. *Amer. Review of Tuberculosis*. New-York, 1943, 48, 361.
- FERGUSON (W. J. W.). — Signes oculaires de la déficience en riboflavine. *Lancet*, 1944, 246, 431.
- FONTAINE, SOULLÉ et GOUREVITCH. — 71^e Congrès des Soc. savantes. Nice, 1938.
- GOLDBERGER et LILLIÉ. — Pub. Heath Rep., 1926, 41, 1025.
- GYORGY (P.). — *The Journal of Amer. Chem. Soc.*, 1938, 60, 983.
- GYORGY (P.). KUHN et WAGNER-JAUREGG. — *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1934, 223, 236 et 241.
- GOUNELLE, GERBEAUX et MANDE. — La vascularisation cornéenne, test clinique d'avitaminose B₂. Sa recherche dans divers milieux parisiens en 1941. *Paris médical*, 30 juin 1942. p. 212.
- GIROU (A.). — Les vitamines du groupe B. *Presse médicale*, 1940, 84, 865.
- GOUNELLE, VALETTE et MOINE. — Enquête sur le poids et la taille d'un millier d'écoliers parisiens en 1941. *Bull. Acad. de Med. Paris*, 1942, 124, 272.
- GLANZMANN. — Die wichtigsten Vitaminprobleme beim Kind. Ergebnisse des Vitamines und Enzymfors, 1938, 1, 3.
- GREGORY (M. K.). — Critère oculaire de la déficience en riboflavine. *British Med. Journal*, 1943, 2, 134.
- GOLDSMITH (Grace). — *South Med. Journal*, 1943, 36, 108.
- HUGUES. — *Journal of nutrition*, 1939, 17, 527.
- HOU (H. C.). — Riboflavin deficiency among Chinese. Ocular Manifestation. *Chinese Medical Journal*, 1940, 58, 616.
- Ariboflavinis. *The Journal of Clinical Medicine*, 1941, 6, 19.
- HARRIS. — Vitamins in Theory and practice, 1 vol., 1936, Cambridge.
- HEATH et PATECK. — The Anemia of Iron Deficiency. *Medicine*, 1937, 16.
- INBONA (J. M.). — Avitaminoses à Buchenwald. *Le Médecin français*, 1945, 43, 4.

- JOLIFFE, FEIN et ROSENHEIM. — Riboflavin deficiency in Man. *New-England Medical Journal*, 1939, 221, 921.
- JUSTIN BESANÇON. — L'ariboflavinose Sujets médicaux d'actualité. DOIN, Paris, 1943, 93.
- Le Médecin devant les maladies de carence. Sujets médicaux d'actualité. DOIN, Paris, 1944 ?
 - Avitaminoses nouvelles. Sujets médicaux d'actualité. DOIN, Paris, 1943.
 - Pathologie générale des vitamines. *Gazette médicale de France*, 1941, 48.580.
 - Une vitamine nouvelle: l'acide pantothénique. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, janvier 1943, 114, 32.263.
- JUSTIN-BESANÇON et INRONA. — Les pellagres consécutives à des lésions de l'estomac ou de l'intestin. *Journal de Médecine de Chirurgie pratiques*, 1943, 114, 32.264.
- JAVILLIER (M.). — La grandeur des besoins vitaminiques chez l'homme. *Paris médical*, 1941. 245.
- JOSLIN et HELMS. — *Arch. pédiatriques*, 1937, 54, 533.
- JUKES (Th.). — *Journal of Nutrition*, 1937, 14, 223.
- KIMBLE et GORDON. — The Importance of Riboflavin and Ascorbic Acid in the Utilisation of Vitamin A. *Journal Biol. Chem.* 1939, 128.
- KRUSE, SYDENSTRICKER, SEBRELL et CLECKLEY. — Ocular Manifestation of Ariboflavinis. *Pub. Health Reports*, 1940, 55, 157.
- KUHN et BOULANGER. — *Zeitschrifte Physiol. Chemia*, 1936, 241, 433.
- KOSHARA et AUG. — *Zeitschrifte Physiol. Chemia*, 1939, 259, 97.
- KAUFFMANN et SMITH. — Altération de la peau dans le syndrome de la sprue. *J. A. M. A.*, 1943, 123, 391.
- KARRER, EULER, ADLER et MALMBERG. — *Helv. Chim. Acta*, 1934, 17, 1157.
- KIMURA, KAWAI et ISIKAWA. — *Trans. Soc. Path. Jap.*, 1937, 27, 41.
- KUHN, GYORGY (P.) et WAGNER-JAUREGG. — *Ber. der deutschen Chemistgesellschaft*, 1933, 66, 317 et 576.
- KRUPP (M. A.). — The Incidence of nutritional and vitamin Deficiency. *J. A. M. A.* 1942, 119, 1475.
- LANDOR. — *The Lancet*, 1939, 236, 1368.
- LANDOR et PALLISTER. — *Transoc. Soc. Trop. Ned. and Hyg.*, 1931, 29, 121.
- LAUNAY, CAYLA et BOULANGER-PILLET. — Les variations de poids des écoliers de la Ville de Paris en 1941 et 1942. *Bul. Aca. Méd. Paris*, 1942, 126, 484.
- LYLE, MACRAE et GARDINER. — Vascularition de la cornée dans la déficience nutritive. *The Lancet*, 1944, 246, 393.
- LINDHOLM. — *The Bioch. Journal*, 1938, 32, 314.

- LOUNDF, KRINGSTADT et OLSEN. — *Zeitschrifte für physiol. Chemia.*, 1939, 260, 141.
- MEUNIER et RAOUL. — Diagnostic chimique des avitaminoses. Masson, Paris, 1941.
- Compte rendu Soc. Biol., 1939, 132, 249.
- Formules et tables de valeur pour le calcul des besoins en vitamines des animaux. Compte rendu. Soc. Biol., 1938, 129, 1078.
- MULLER. — *Klinische Wochenschrift*, 1937, 16, 807.
- MAC COLLUM, ELSA ORENT-KEILES et HARRY DAY (G.). — Les nouvelles connaissances en nutrition; 1 vol. New-York, 1939.
- MAY (E.). — La sprue nostras et ses parentées morbides. *Revue critique de patho. et de thérap.*, septembre 1938.
- MEULENGRACHT et JOERGEN BICHEL. — Ariboflavinose et syndromes de Plummer-Vinson, *Nordisk Medisin Hospital, Stitende*, 1941, 2, 132.
- MERKLEN (F. P.). — Les vitamines B. In. *Les déficiences vitaminiques et hormonales*. Masson, Paris, 1942.
- MAC LESTER (J. S.). — Nutrition and Diet in Health and Disease, 4 vol. Philadelphie, 1944.
- MOORE, MINNICH, VILTER et SPIES. — Hypochromic anemia in patientes with deficiency of the Vitamin B complex. *J. A. M. A.*, 1943, 121, 245.
- MURPHY et DARMAJIAN. — Riboflavin deficiency with idiopatic Hypochromic anemia. *Rhode. Island Med. Journal*, 1940, 23, 114.
- NEU WEILER. — *Klinische Wochenschrift*, 1937, 16, 1348.
- NAJJAR, JOHNS, MEDAIRY, FLEISCHMANN et HOLT. — La biosynthèse de la riboflavine chez l'homme. (*J. A. M. A.*, 1944, 126, 337.
- NIPPERT et MAC GINTY. — Riboflavin Deficiency verus Perleche; Differential Diagnosis of Fissuring of labial Commissures. *Georgia Med. Assoc. Journal*, 1943, 32, 295.
- ODEN (J. W.), ODEN (L. H.) et SEBRELL (W. H.). — Report of three cases of ariboflavinosis. *Public Health Rep. Washington*, 1939, 54, 790.
- OWENS, ROCKWERN et BROWN. — Appreciation de la vitaminothérapie B pour le diabète. *Arch. Int. Mad.*, 1940, 66, 679.
- PINKERTON et BESS EY. — Perte de resistance au typhus murin des rats en deficiencie riboflavinique. *Science*, 1939, IXXXX, 89, 368.
- PEHU et BERTOYE. — La maladie cœliaque, 1 vol. Lyon, 1943.
- POCK-STEEN. — Eye symptoms in Patients with Leiodystonia ans sprue; Aknephascopia. *Geneesk tijdschr/ v. Veederl. India*. Analysé dans *J. A. M. A.*, 1939, 113, 2102.
- POLONOWSKI. — *Traité de biochimie médicale*. Masson, Paris, 1938.
- POULAIN. — Enquête sur l'état général des enfants des écoles de Lyon. *Annales d'hygiène publique*, 1943, t. 204.

- PLUVINAGE (R.). — Vitamines et ophtalmologie. *Gazette méd. de France*, 1041, 20, 609.
- PHILPOT et PIRIÉ. — *Biochem. Journal*, 1943, 37, 250.
- PURSELL. — Trop. Roy. Soc. méd. et Hyg., 1942, 35, 323.
- RANDOIN (L.). — Vues actuelles sur le problème de l'alimentation, avec tables de composition des aliments. Act. scientifiques et industr. Hermann, Paris, 1937.
- RANDOIN (L.). et SIMONNET. — Les données et les inconnues du problème alimentaire. Les Presses universitaires de France, Paris, 1937.
- Les vitamines. Armand Collin, Paris, 1932.
- RANDOIN (L.) et RAFFY et AGUIRREZABALA. — C. R. Soc. Biol., 1937, 126, 872.
- RUDY (H.). — *Naturwissenschaft*, 1935, 23, 286.
- RAVEN (R. W.). — La poudre de Proflavine dans les plaies. *The Lancet*, 1944, 247, 73.
- ROSWELL (D.) JOHNSON. — Mononucléose infectieuse chez trois nègres. Action thérapeutique de la riboflavine sur les lésions buccales. *J. A. M. A.*, 1944, 124, 1254.
- RUFFIN, CAYER et PERLZWEIG. — Relationship between clinical picture of mild or early vitamin deficiency and laboratory Determination of vitamin levels. *Gastroenterology*, Baltimore, 1944, 3, 340.
- SEBRELL et BUTLER. — Riboflavin Deficiency in Man: Preliminary Note. Pub. Health Rep., 1938, 53, 2282.
- *Journal of Nutrition*, 1939, 17.
- SEBRELL. — Nutrition in preventive Medicine. *J. A. M. A.*, 1943, 123, 343.
- SEBRELL, HUNT et ONSTOTT. — Publ. Health Report 1937, 52, 427.
- SCHIOTZ (Carl). — *Nord. Hyg. Tidskr.*, 1927, 8, 1.
- SATO. — Trans. Soc. Patho. Japan, 1938, 28, 500.
- SPIES, BEAN et ASCHE. — A Note on the Use of Vitamin B₂ in human Nutrition. *J. A. M. A.*, 1939, 112, 414.
- SYDENSTRICKER, SEBRELL, CLECKLEY et KRUSE. — The ocular Manifestations of Ariboflavinism. *J. A. M. A.*, 1940, 114, 2437.
- SYDENSTRICKER, GEESLIN, TEMPLETON et WEAVER. — Riboflavin deficiency in human Subjects *J. A. M. A.*, 1939, 113, 1697.
- SYDENSTRICKER. — *Annales Int. Méd.*, 1941, 14, 1499.
- STANNUS. — Ariboflavinosis. *British med. Journal*, 1943, 3, 645.
- Problèmes de la déficience en riboflavine et en substances apparentées. *British Med. Journal*, 1944, 2, 103, 140 et 153.
- STIEBLING et PHIPARD. — Diets of families employed wage, earners and clerical workers in Cities. U. S. Department Agriculture Circ., 1939, n° 507.

- STERN. — Applied Dietetics. 1 vol. Baltimore. 1943, 202.
- SHERMANN et SHERMANN-LANDFORD. — *J. A. M. A.*, 1938, 110, 1278.
- SDIES, VILTER et ASHE. — Pellagra, beriberi and riboflavin deficiency in human beings: diagnosis and treatment. *J. A. M. A.*, 1939, 113, 931.
- SCHACHTER. — La maladie cœliaque. *Revue méd. de Nancy*, 1938, 65, 860.
- SNELL et STRONG. — Action de la riboflavine sur le développement de *Lactobacillus casei* et de *Bacillus lactis acidii*. *Journal of Biol. Chem.*, 1938, 123, 32.
- SCARBOROUGH. — Circum corneal injection of Ariboflavinosis. *Brit. Méd. Journal*, 1942, 2, 601.
- SANSTEAD. — Superficial Vascularization of Cornea. Result of Riboflavin Therapy. Publ. Health Report, Washington, 1942, 57, 1821.
- SCOTT (J. G.), — Corneal vascularity as sign of ariboflavinis. *Journal of Royal Army Med. Corps*. Londres, 1944, 82, 133.
- TURPIN. — Les besoins alimentaires du nourrisson. Baillière, Paris, 1942, p. 33.
- THEORELL. — *Biochemische Zeitschrift*, 1934, 279, 293.
- THAYSEN. — La sprue non tropicale. Humphrey Milford, Londres, 1932.
- TISDALL, Mac CREARY et PEARCE. — Effect of Riboflavin on corneal Vascularization and Symptoms of Eye Fatigue in Royal Canadian Air Force Personnel. *Canadian Méd. Assoc. Journal*, 1943, 49, 5.
- VIVANCO. — *Naturwissenschaft*, 1935, 23, 306.
- VERZAR. — L'absorption par l'intestin. 1 vol. Londres, 1936.
- Cortex surrenal et absorption intestinale. *Med. Wochenschrift*, 1937, 823.
- VERZAR et LASZT. — L'intoxication chronique par l'acide monoiodoacétique et ses rapports avec la maladie de Gee-Herter. *Arch. Gaz. Phys.*, 1936, 237, 483.
- VIRMA. — *Indian Méd. Gazette*, 1942, 77, 471.
- WIDENBAUER et WEDEMAYER, — *Klinische Wochenschrift*, 1938, 17, 471.
- ZIMMERMAN et BIERACK. — L'avitominose B₂ expérimentale du chien. *Journal of experimental Medicine*, 1934; 59, 21.
- ZIMMERMAN, COWGILL et FOX. — *Archives of neurology and Psych.*, 1937, 37, 2, 865.
-

